

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



EA

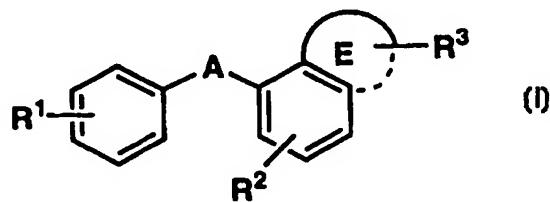
| | | |
|--|----|--|
| (51) 国際特許分類6 C07D 319/20, 311/24, 405/04, A61K 31/35, 31/335, 31/41, C07D 257/04, A61K 31/19, C07C 59/90 | A1 | (11) 国際公開番号 WO99/15520 |
| | | (43) 国際公開日 1999年4月1日(01.04.99) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP98/04116 | | |
| (22) 国際出願日 1998年9月11日(11.09.98) | | |
| (30) 優先権データ 特願平9/255787 1997年9月19日(19.09.97) JP | | |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP) | | (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). |
| (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田嶋久男(TAJIMA, Hisao)[JP/JP] 中山孝介(NAKAYAMA, Yoshisuke)[JP/JP] 福島大吉(FUKUSHIMA, Daikichi)[JP/JP] 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP) | | 添付公開書類 国際調査報告書 |
| (74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP) | | |

(54) Title: FUSED OR NONFUSED BENZENE COMPOUNDS

(54) 発明の名称 縮合または非縮合ベンゼン化合物

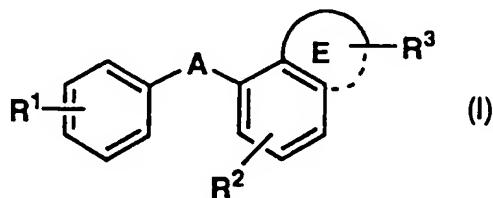
(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I), nontoxic salts and acid addition salts of the same, and hydrates of both; and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) controllers containing the same as the active ingredient (wherein each symbol is as defined in the description). The compounds exhibit control effects against PPAR and are therefore useful as, e.g., antihyperglycemic drugs, antihyperlipidemic drugs, or preventive and/or therapeutic agents for metabolic diseases such as diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia, hyperlipemia, arteriosclerosis, circulatory diseases, polyphagy, and ischemic heart diseases.



(57)要約

一般式 (I)



(式中の記号は明細書に記載の通り。) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、およびそれらを有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

一般式 (I) の化合物は、P P A R 受容体を制御する作用を有し、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および/または治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | |
|-----------------|------------|-------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦 | ES スペイン | LI リヒテンシュタイン | SG シンガポール |
| AL アルバニア | FI フィンランド | LK スリランカ | SI スロヴェニア |
| AM アルメニア | FR フランス | LR リベリア | SK スロヴァキア |
| AT オーストリア | GA ガボン | LS レソト | SL シエラ・レオネ |
| AU オーストラリア | GB 英国 | LT リトアニア | SN セネガル |
| AZ アゼルバイジャン | GD グレナダ | LU ルクセンブルグ | SZ スウェーデン |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE グルジア | LV ラトヴィア | TD チャード |
| BB バルバドス | GH ガーナ | MC モナコ | TG トーゴー |
| BE ベルギー | GM ガンビア | MD モルドバ | TJ タジキスタン |
| BF ブルギナ・ファソ | GN ギニア | MG マダガスカル | TM トルクメニスタン |
| BG ブルガリア | GW ギニア・ビサオ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR トルコ |
| BJ ベナン | GR ギリシャ | 共和国 | TT トリニダッド・トバゴ |
| BR ブラジル | HR クロアチア | ML マリ | UA ウクライナ |
| BY ベラルーシ | HU ハンガリー | MN モンゴル | UG ウガンダ |
| CA カナダ | ID インドネシア | MR モーリタニア | US 米国 |
| CF 中央アフリカ | IE アイルランド | MW マラウイ | UZ ウズベキスタン |
| CG コンゴ | IL イスラエル | MX メキシコ | VN ヴィエトナム |
| CH スイス | IN インド | NE ニジエール | YU ユーゴースラビア |
| CI コートジボアール | IS アイスランド | NL オランダ | ZA 南アフリカ共和国 |
| CM カメルーン | IT イタリア | NO ノルウェー | ZW ジンバブエ |
| CN 中国 | JP 日本 | NZ ニュージーランド | |
| CU キューバ | KE ケニア | PL ポーランド | |
| CY キプロス | KG キルギスタン | PT ポルトガル | |
| CZ チェコ | KP 北朝鮮 | RO ルーマニア | |
| DE ドイツ | KR 韓国 | RU ロシア | |
| DK デンマーク | KZ カザフスタン | SD スーダン | |
| EE エストニア | LC セントルシア | SE スウェーデン | |

明細書

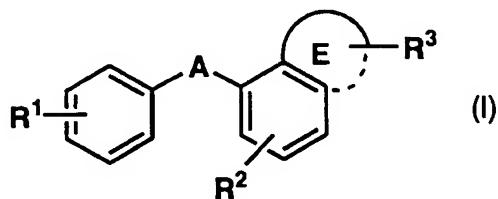
縮合または非縮合ベンゼン化合物

技術分野

5 本発明は、一般式 (I) で示される縮合または非縮合ベンゼン化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびそれらの化合物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される縮合または非縮合ベンゼン化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。

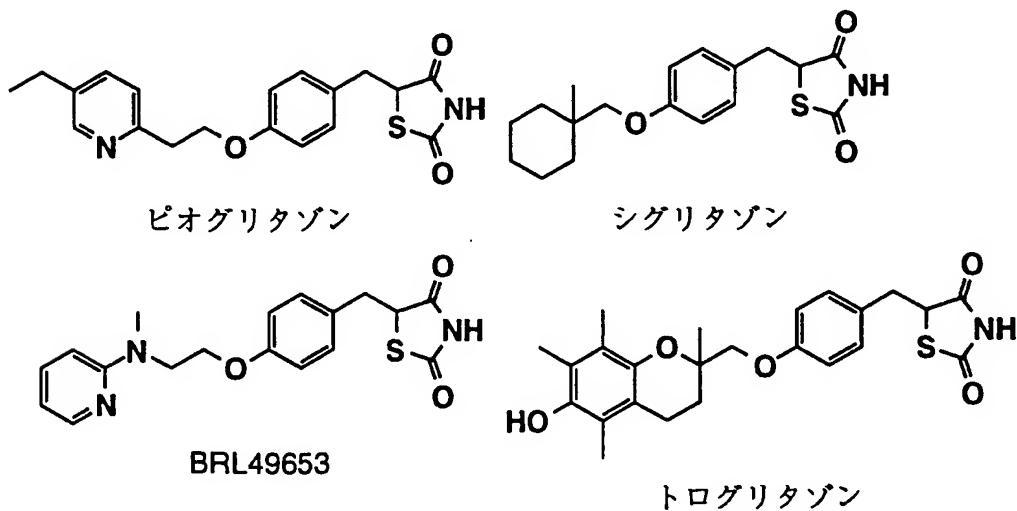
背景技術

最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor; 以下、PPAR受容体と略記する。) が注目されている。PPAR受容体は、さまざまな動物種から cDNA がクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見い出され、哺乳類では α 、 δ 、 γ の 3 種類が知られている (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994); Gene Expression, 4, 281 (1995); Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996); Mol.

Endocrinology, 6, 1634 (1992) 参照）。さらに、 γ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 α 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 δ 型は組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている (Endocrinology, 137, 354-366 (1996) 参照)。

5 ところで、以下に示したチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。

10



また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つが PPAR γ 受容体であり、PPAR γ の転写活性を増大させることが判明している
15 (Endocrinology, 137 : 4189-4195 (1996) ; Cell, 83 : 803-812 (1995) ; Cell, 83 : 813-819 (1995) ; J. Biol. Chem., 270 : 12953-12956 (1995) 参照)。従って、PPAR γ の転写活性を増大させる PPAR γ 活性化剤 (アゴニスト) は、血糖降下剤および/または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、PPAR γ ア

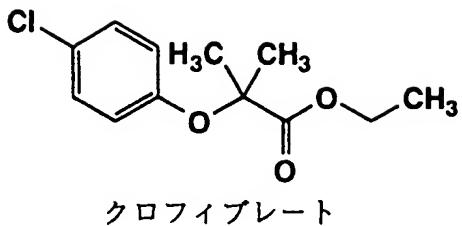
ゴニストは P P A R γ 蛋白自身の発現を亢進することが知られている(Genes & Development, 10 : 974-984 (1996))ことから、P P A R γ を活性化するのみならず P P A R γ 蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。

核内受容体 P P A R γ は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272, 5 5637-5670 (1997) および Cell, 83, 803-812 (1995) 参照) 、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet, 349, 952 (1997) 参照)。従って、P P A R γ 活性を抑制する拮抗剤(アンタゴニスト)や P P A R γ 蛋白自身の発現を減少できる 10 薬剤も臨床的に有用であると考えられる。ところで、Science, 274 : 2100-2103 (1996) には、P P A R γ をリン酸化することによってその活性を抑制できる化合物が紹介されており、そのことから P P A R γ 蛋白には結合しないもののその活性を抑制する薬剤もまた臨床的に有用であると考えられる。

これらのことから P P A R γ 受容体の活性化剤(アゴニスト)、また蛋白自身の発現を増加できる P P A R γ 蛋白発現制御剤は血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リボ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

一方、P P A R γ 受容体の転写活性を抑制するアンタゴニスト、あるいは蛋白自身の発現を抑制できる P P A R γ 蛋白発現制御剤は、血糖降下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X 等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

また、以下に示すフィブレート系化合物、例えば、クロフィブレートは脂質低下剤として知られているが、



5 フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つが P P A R α 受容体であるこ
とも判明している (Nature, 347 : 645-650 (1990); J. Steroid Biochem. Molec. Biol.,
51 : 157-166 (1994); Biochemistry, 32 : 5598-5604 (1993) 参照)。これらのことから、
フィブレート系化合物が活性化しうる P P A R α 受容体の制御剤は、脂質低下
作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および／または治療剤として
有用であることが期待される。

10 これ以外にも、P P A R α が関与する生物活性として、最近、W O 9 7 3 6
5 7 9 号明細書には抗肥満作用を有していることが報告された。また、J. Lipid
Res., 39, 17-30 (1998) には P P A R α 受容体の活性化によって高密度リポ蛋白
(H D L) コレステロール上昇作用、そして、低密度リポ蛋白 (L D L) コレ
ステロールや超低密度リポ蛋白 (V L D L) コレステロール、さらにはトリグ
15 リセドの低下作用を有していることが報告されている。Diabetes, 46, 348-353
(1997) にはフィブレート系化合物の一つ、ベザフィブレートによって血中脂肪酸
組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている。
従って P P A R α 受容体を活性化するアゴニストや P P A R α 蛋白自身の発現
を亢進する P P A R α 制御剤は脂質低下剤、高脂血症治療薬として有用である
20 ばかりでなく、H D L コレステロール上昇作用、L D L コレステロールおよび
／または V L D L コレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその
治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖降下剤として糖尿病の治療や予防、
高血圧の改善、シンドローム X のリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症

予防にも有望であると考えられる。

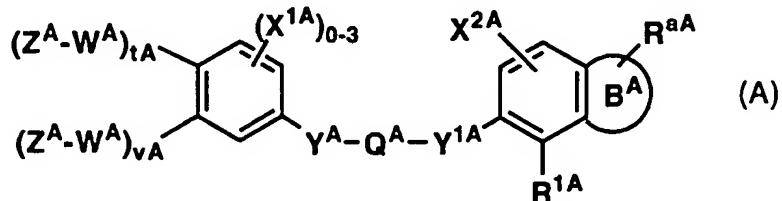
一方、PPAR δ 受容体を有意に活性化したリガンドやPPAR δ 受容体が関与する生物活性の報告は少ない。

PPAR δ は、ときにPPAR β 、あるいはヒトの場合にはNUC1とも称されている。これまでにPPAR δ の生物活性として、WO 96 01430号明細書にはhNUC1B（ヒトNUC1と1アミノ酸異なるPPARサブタイプ）がヒトPPAR α や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている。また、最近ではWO 97 28149号明細書において、PPAR δ 蛋白質に高い親和性を有し、PPAR δ を有意に活性化する化合物（アゴニスト）が見出され、さらにこれらの化合物がHDL（高密度リポ蛋白）コレステロール上昇作用を有していることが報告された。従って、PPAR δ を活性化できるアゴニストには、HDLコレステロール上昇作用、それによる動脈硬化進展抑制やその治療、脂質低下剤や血糖降下剤としての応用が期待され、さらには高脂血症の治療、血糖降下剤、糖尿病の治療やシンドロームXのリスクファクターの軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有用であると考えられる。

PPAR受容体調節剤に関する特許出願としては例えば、以下に示す5件の特許出願（一部、発明の背景で挙げたものも含まれる。）が知られている。

(1) WO 97 27857号明細書には、一般式(A)

20



(式中、R^Aは水素原子、C1～6アルキル、C5～10アリール、およびC5～10ヘテロアリールから選択され、上記アルキル、アリールおよびヘテロア

リールは1から3個のR^aAで置換されていてもよい；

R^{1A}は水素原子、C₁～₁₅アルキル、C₂～₁₅アルケニル、C₂～₁₅アルキニルおよびC₃～₁₀シクロアルキルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルは1から3個のR^aAで置換されて

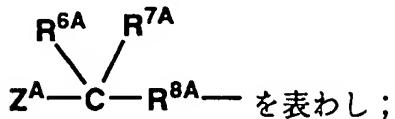
5 いてもよい；

R^{3A}は水素原子、NHR^{1A}、NHアシル、C₁～₁₅アルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、C₂～₁₅アルケニル、C₁～₁₅アルコキシ、CO₂アルキル、OH、C₂～₁₅アルキニル、C₅～₁₀アリール、C₅～₁₀ヘテロア

リールから選択され、上記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニ

10 ル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^aAで置換されていてもよ
い；

(ZA-WA) はZA-CR₆AR_{7A}-、ZA-CH=CH-、または



R^{8A}はCR₆AR_{7A}、O、NR^{6A}およびS(O)_{pA}から選択され；

15 R^{6A}とR^{7A}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁～₆アルキルから選択され；
BAは下記1)～3)から選択される；

1) 0～2個の二重結合およびO、S、Nから選択される、1個のヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環であり、ヘテロ原子は5または6員のヘテロ環のいかなる位置で置換されていてもよく、ヘテロ環は1から3個のR^aAで置換

20 されていてもよい、

2) 0から2個の二重結合を含む炭素環であり、炭素環は5または6員のいかなる位置で、1から3個のR^aAで置換されていてもよい、

3) 0～2個の二重結合およびO、S、Nから選択される、3個のヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環であり、ヘテロ原子は5または6員のヘテロ環

25 のいかなる位置で置換されていてもよく、ヘテロ環は1から3個のR^aAで置換

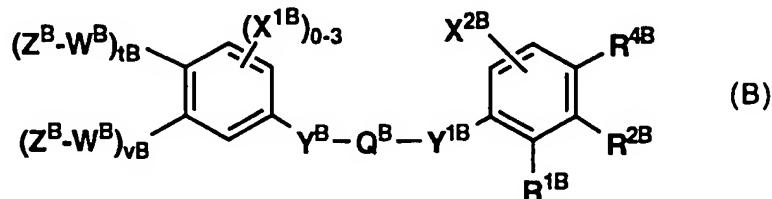
されていてもよい；

X₁AとX₂Aはそれぞれ独立して、水素原子、OH、C₁～15アルキル、C₂～15アルケニル、C₂～15アルキニル、ハロゲン原子、OR³A、C₅～10アリール、C₅～10アラルキル、C₅～10ヘテロアリールおよびC₁～10アシルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^aAで置換されていてもよい；
 R^aAはハロゲン原子、アシル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、OCF₃、-O-、CN、NO₂、R³A、OR³A、SR³A、=N(ORA)、S(O)R³A、SO₂R³A、NR³AR³A、NR³ACOR³A、NR³ACO₂R³A、NR³ACON(R³A)₂、NR³ASO₂R³A、COR³A、CO₂R³A、CON(R³A)₂、SO₂N(R³A)₂、OCON(R³A)₂から選択され、上記アリールおよびヘテロアリールは1から3個のハロゲン原子またはC₁～6アルキルで置換されていてもよい；
 Y^AはS(O)_pA、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NR^A-、-O-、-SO₂NH-、-NHSO₂-から選択され、
 Y₁AはOおよびCから選択され、
 Z^AはCO₂R³A、R³ACO₂R³A、CONHSO₂Me、CONH₂および5-(1H-テトラゾール)から選択され、
 t^Aおよびv^Aはそれぞれ独立して、0または1を表わし、t^A+v^Aは1であり；
 Q^Aは飽和または不飽和の直鎖の2～4のハイドロカーボンを表わし、
 p^Aは0から2である。)
 で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩がPPAR δ 受容体の調節剤であり、糖尿病、肥満、および高脂血症等の治療に有用であることが記載されている。

(2) WO 9728137号明細書にも、上記と同様の化合物がP P A R δ 受容体の調節剤であり、同様の疾患に有用であることが記載されている。

(3) WO 9728115号明細書には、一般式 (B)

5



(式中、R^Bは水素原子、C 1～6アルキル、C 5～10アリール、およびC 5～10ヘテロアリールから選択され、上記アルキル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^{aB}で置換されていてもよい；

10 R^{1B}は水素原子、C 1～15アルキル、C 2～15アルケニル、C 2～15アルキニルおよびC 3～10シクロアルキルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルは1から3個のR^{aB}で置換されていてもよい；

15 R^{2B}は水素原子、C 1～15アルキル、アシル、C 2～15アルケニル、OR^{3B}、CO₂アルキル、C(O)R^{3B}、OH、-OC(O)R^{3B}、C 2～15アルキニル、C 5～10アリール、C 5～10ヘテロアリールから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^{aB}で置換されていてもよい；

20 R^{3B}は水素原子、NHR^{1B}、NHアシル、C 1～15アルキル、C 2～15アルケニル、C 1～15アルコキシ、CO₂アルキル、OH、C 2～15アルキニル、C 5～10アリール、C 5～10ヘテロアリールから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^{aB}で置換されていてもよい；

$$\begin{array}{c} R^{3B} \\ | \\ \sim C=Y^{2B} \end{array}$$

R₄BはR₂B、-B^B-R₅Bまたは $\sim C=Y^{2B}$ から選択されるが、
ただし、(Z^B-WB-)がZ^B-CR₆BR₇B-を表わし、Y^BがOを表わし、
かつR₄BがR₂Bを表わすとき、R₂Bは、アセチル、水素原子、アルキル、
アルコキシ、アリールを表わさないか；

5 もしくは(Z^B-WB-)がZ^B-CR₆BR₇B-を表わし、Y^BがOを表わし、

$$\begin{array}{c} R^{3B} \\ | \\ \sim C=Y^{2B} \end{array}$$

かつR₄Bが $\sim C=Y^{2B}$ を表わすとき、Y^{2B}は、Oを表わさないか、もしくは
(Z^B-WB-)がZ^B-CR₆BR₇B-または

$$\begin{array}{c} R^{6B} \quad R^{7B} \\ \backslash \quad / \\ Z^B-C-R^{8B}- \end{array}$$

式 Z^B-C-R^{8B}- (式中、R^{8B}は、Oを表わす。)を表わし、Y^BがSまたは
Oを表わし、かつR₄Bが-B^B-R₅Bを表わすとき、B^Bは、O、Sを表わ
さないものとし；

10 R₅BはC₅~10アリールおよびC₅~10ヘテロアリールから選択され、上
記アリールおよびヘテロアリールは1から3個のR^aBで置換されていてもよ
い；

B^BはO、S(O)_p^BおよびNR¹Bから選択され；

15 (Z^B-WB-)はZ^B-CR₆BR₇B-、Z^B-CH=CH-、または

$$\begin{array}{c} R^{6B} \quad R^{7B} \\ \backslash \quad / \\ Z^B-C-R^{8B}- \end{array}$$

を表わし；

R₈BはCR₆BR₇B、O、NR⁶BおよびS(O)_p^Bから選択され；

R₆BとR₇Bはそれぞれ独立して、水素原子、C₁~6アルキルから選択され；

X₁BとX₂Bはそれぞれ独立して、水素原子、OH、C₁~15アルキル、C

20 2~15アルケニル、C₂~15アルキニル、ハロゲン原子、OR³B、C₅~
10アリール、C₅~10アラルキル、C₅~10ヘテロアリールおよびC₁
~10アシルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリ-

ルおよびヘテロアリールは1から3個のR^aBで置換されていてもよい；R^aBはハロゲン原子、アシル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、OCF₃、-O-、CN、NO₂、R³B、OR³B、SR³B、S(O)R³B、SO₂R³B、NR³BR³B、NR³BCOR³B、NR³BCO₂R³B、

5 NR³BCON(R³B)₂、NR³BSO₂R³B、COR³B、CO₂R³B、CON(R³B)₂、SO₂N(R³B)₂、OCON(R³B)₂から選択され、上記アリールおよびヘテロアリールは1から3個のハロゲン原子またはC1～6アルキルで置換されていてもよい；

Y^BはS(O)_pB、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)NH-、

10 -NR^B-、-O-、-SO₂NH-、-NH₂SO₂-から選択され、Y¹BはO、NR^BおよびCから選択され；Y²BはO、N(C1～15)アルキル、N(CO₂)アルキル、N-Oアルキル、N-OアシルおよびN-OHから選択されるが、ただし、Y²BがOを表わし、R³BがCH₃を表わす場合、n^Bは2を表わすものとし、

15 Z^BはCO₂R³B、R³BCO₂R³B、CONHSO₂R^B、CONH₂および5-(1H-テトラゾール)から選択され、t^Bおよびv^Bはそれぞれ独立して、0または1を表わし、t^B+v^Bは1であり；

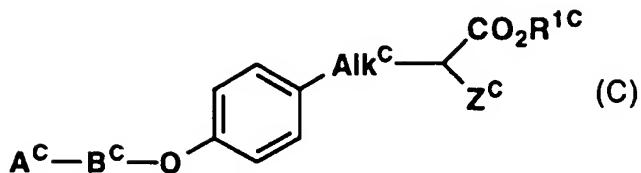
Q^Bは飽和または不飽和の直鎖の2～4のハイドロカーボンを表わし、

20 p^Bは0から2である。)で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩がPPAR δ 受容体の調節剤であり、同様の疾患に有用であることが記載されている。

(4) WO 97 28149号明細書にも、上記一般式(A)、(B)で示される化合物と同様の化合物がPPAR δ 受容体の調節剤であり、同様の疾患に

25 有用であることが記載されている。

(5) WO 97 31907号明細書には、一般式 (C)



5 (式中、A^Cはフェニル等であり、前記フェニルは一つまたはそれ以上のハロゲン原子、C 1～6 アルキル、C 1～3 アルコキシ、C 1～3 フルオロアルコキシ、ニトリルまたは-NR^{7C}R^{8C} (式中、R^{7C}、R^{8C}は独立して、水素原子またはC 1～3 アルキルを表わす。) で置換されてもよい；
 B^CはC 1～6 アルキレン、-MC-C 1～6 アルキレン、C 1～6 アルキレン
 10 -MC-C 1～6 アルキレン基 (基中、MCはO、SまたはNR^{2C}を表わす。)
 等を表わし；

A^{1kC}はC 1～3 アルキレンを表わし；

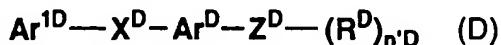
R^{1C}は水素原子またはC 1～3 アルキルを表わし；

Z^Cは- (C 1～3 アルキレン) フェニル、または-NR^{3C}R^{4C}から選択さ

15 れる。)

で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩が、PPAR γ アゴニスト活性を有していることが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。

一方、縮合または非縮合ベンゼン化合物として、例えば(6)特開昭 61-267532
 20 (対応ヨーロッパ公開 0181568) 号明細書には、一般式 (D)



(式中、Ar^{1D}は窒素、硫黄または酸素異項環または芳香族環を表わし；

A_r^D はフェニル環または窒素、酸素または硫黄異項環を表わし；

A_r^D および A_r^{1D} は、H、 CH_3 、低級アルキル、アリール、アールアルキル、ハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、 CF_3 、カルボキシ、アルキルカルボ

キシ、オキソ、ニトロ等によって完全に置換されていても、あるいは不完全に

5 置換されていてもよく；

X^D は $-O(CHR^{1D})_{nD}-$ 、 $-NR^{2D}(CHR^{1D})_{nD}-$ 、アルキレン
(主鎖中 2 つまでの炭素原子および 4 つまでの全炭素原子)、 $-CO-(CHR^{1D})_{n'D}-$ 、 $-CH(OH)-(CHR^{1D})_{nD}-$ 等を表わし、

Z^D は、主鎖中 10 までの炭素原子および 12 までの全炭素原子および 0 ~ 2 つ

10 の二重結合を有するアルキレン鎖であり、該アルキレン鎖は、酸素、硫黄またはアミノ窒素原子を介して A_r^D に連結されていてよく、

$n'D = 1$ の時には、 R^D は $=O$ 、 OR^{3D} 、 R^{1D} 、 $-COR^{4D}$ 等から選択され、；

R^{1D} は H または CH_3 を表わし；

15 R^{4D} は、 OR^{2D} 等を表わし；

R^{2D} は H、低級アルキル等を表わし；

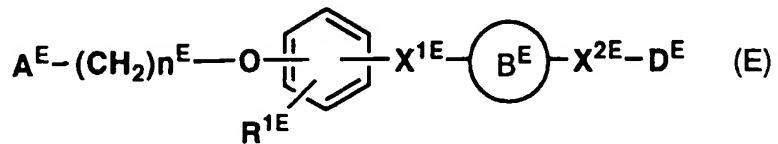
$nD = 0$ または 1 ；

$n'D = 1 ~ 7$ 。)

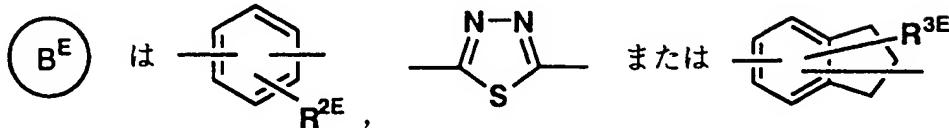
で示される化合物およびその塩がリポキシゲナーゼ阻害活性に基づく抗炎症作

20 用、抗アレルギー作用を有することが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。

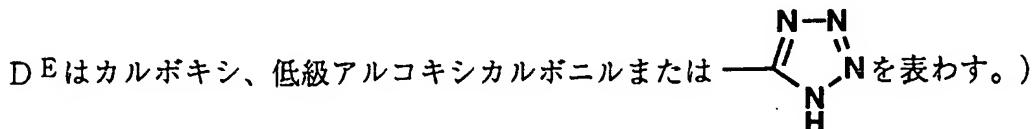
(7) WO 8605779 号明細書には、一般式 (E)



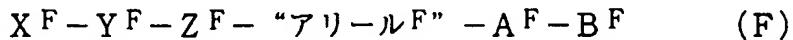
(式中、 A^E は水素原子、フェニル、フェノキシを表わし、 n^E は3から10までの整数を表わし、 R^1E は水素原子または低級アルコキシを表わし、
5 X^1E は $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 等を表わし、



(式中、 R^2E は水素原子、ハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ等を表わし、 R^3E は水素原子、水酸基または低級アルコキシを表わす。) で示される基を表わし、
10 X^2E は $-CH=CH-$ または $-Y^3E-Y^4E-$ 基 (基中、 Y^3E は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ を表わし、 Y^4E はC1~6アルキルを表わす。) を表わし、

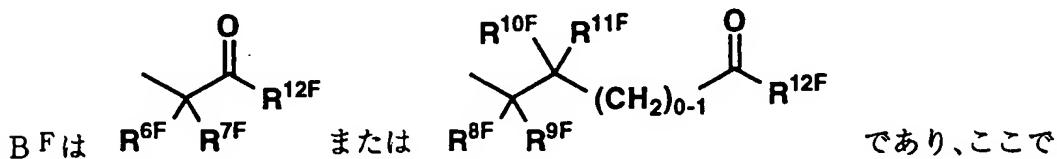


で示される化合物およびその塩がSRS拮抗作用に基づく抗アレルギー作用を
15 有することが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。
(8) 特表平8-504194 (対応WO 94 12 18 1) 号明細書には、一般式 (F)



20 (式中、“アリールF”は0、1、2、3または4個のN原子を含み、置換基を持たないかまたは R^5F で置換された単環式芳香族6員環系であり；
 X^F はN、O、Sから選択された0、1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、置換基を持たないかまたは R^1F 、 R^2F 、 R^3F もしくは R^4F で置換された単

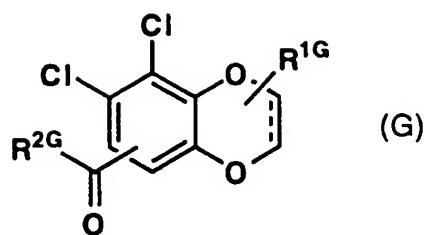
環式または多環式の芳香族または非芳香族4～10員環系等であり、ここで
 R^{1F}、R^{2F}、R^{3F}およびR^{4F}は、水素、C1～10アルキル、C1～4アルコキシC0～6アルキル等から成る群から独立して選択され；
 YFはC0～8アルキル、C0～8アルキル-O-C0～8アルキル、
 5 C0～8アルキル-SO_nF-C0～8アルキル、
 (CH₂)_{0～6}-NR^{3F}-(CH₂)_{0～6}等であり、ここでnFは0～2の整数であり；
 ZFおよびAFは(CH₂)_mF、(CH₂)_mFO(CH₂)_nF、(CH₂)_mFNR^{3F}(CH₂)_nF、(CH₂)_mFSO₂(CH₂)_nF、(CH₂)_mF
 10 S(CH₂)_nF、(CH₂)_mFSO(CH₂)_nF等から独立して選択され、ここで、mFおよびnFは0～6から独立して選択される整数であり、ただしAFが(CH₂)_mFであるとき、ZFおよびAFと結合した“アリールF”環は少なくとも1個のヘテロ原子を含まなければならず；
 R^{5F}は水素、C1～6アルキル、C0～6アルキルオキシC0～6アルキル、
 15 ハロゲン等であり；



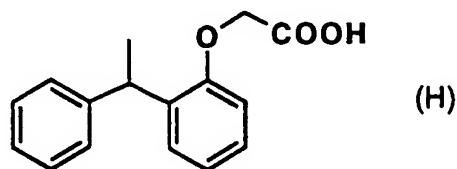
R^{6F}、R^{7F}、R^{8F}、R^{9F}、R^{10F}およびR^{11F}は、水素、C1～8アルキル等から独立して選択され、

R^{12F}はヒドロキシ、C1～8アルキルオキシ等から選択される。)で示される化合物および医薬的に許容可能なその塩がフィブリノーゲンレセプターアンタゴニスト活性に基づく血小板凝集抑制作用を有し、血栓症に有効であることが記載されている（式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。）。

(9) 特開昭61-118380号明細書には、一般式(G)



（式中、R^{1G}は保護されていてもよいヒドロキシメチルもしくはカルボキシ、R^{2G}は水素、直鎖状もしくは分岐状低級アルキルもしくは低級アルケニル、C⁵ 4～7環状アルキル、置換基を有してもよいフェニル、フェニル低級アルキル、ヒドロキシ、チエニルまたはフリル、破線は二重結合の存在もしくは不存在を表わす。）で示される化合物が降圧利尿作用を有することが記載されている。
また、市販されている試薬として、例えば（10）式（H）



10

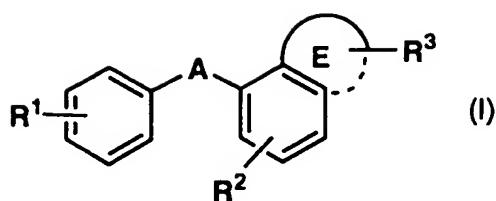
で示される2-(1-フェニルエチル)フェノキシ酢酸（Sailor社製）が知られている。

15

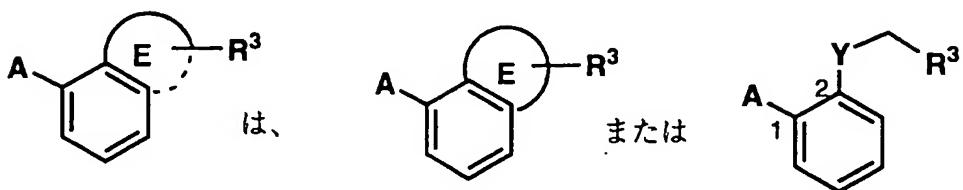
発明の開示

本発明者らは、PPAR受容体の制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I）で示される化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、
20 （1） 一般式（I）



(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基を表わし、



(各式中、Aは直鎖のC1~3アルキレン基、-CO-基または
10 -CH(OH)-基を表わし、

R³は-COOR⁵基（基中、R⁵は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。）、または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、



1) 8～11員の飽和または不飽和の二環式炭素環基、または
15 2) 硫黄原子、酸素原子および／または窒素原子から選択されるヘテロ原子を
1～3個含有する、飽和または不飽和の8～11員の二環式ヘテロ環基（この
環はさらにオキソ、チオキソ基で置換されていてもよい。）を表わし、
Yは、-O-、-S-または-NR⁷-基（基中、R⁷は水素原子またはC1～
4アルキル基を表わす。）を表わす。）で示される基を表わす。）
20 で示される縮合または非縮合ベンゼン化合物、それらの非毒性塩、それらの酸
付加塩、またはそれらの水和物、

(2) それらを有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤、および
 (3) それらの製造方法に関する。

5

発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルキレン基、およびアルコキシ基には直鎖のもの、分岐鎖のものが含まれる。また、分岐鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体基も含まれる。

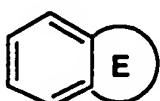
10 一般式 (I) 中、R⁵およびR⁷によって表わされるC1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基である。

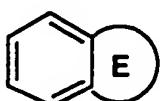
一般式 (I) 中、R¹およびR²によって表わされるC1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基である。

15 一般式 (I) 中、R¹およびR²によって表わされるC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基である。

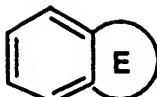
一般式 (I) 中、R¹およびR²によって表わされるハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。

20 一般式 (I) 中、Aによって表わされる直鎖のC1～3アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン基であり、好ましくは、メチレン基である。Aとして好ましくは、メチレン基、-CO-基であり、より好ましくは、-CO-基である。



一般式 (I) 中、によって表わされる8～11員の飽和または不飽和の二環式炭素環基としては、例えば、ペンタレン、インデン、ナフタレン、ジヒドロインデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン等が挙げら

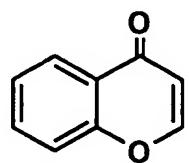
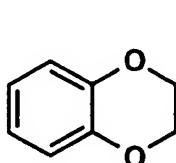
れる。



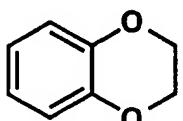
一般式 (I) 中、 によって表わされる、硫黄原子、酸素原子および／または窒素原子から選択されるヘテロ原子を1～3個含有する、飽和または不飽和の8～11員の二環式ヘテロ環基（この環はさらにオキソ、チオキソ基で置換されていてもよい。）としては、例えば、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、イソベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、インドール、インドリン、イソインドール、イソインドリン、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、
 10 ジヒドロイソベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、イソベンゾチアゾール、ジヒドロイソベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ジヒドロベンズイミダゾール、インダゾール、ジヒドロインダゾール、ベンゾフラザン、ジヒドロベンゾフラザン、クロメン、クロマン、イソクロメン、イソクロマンキノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、シンノリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、キノキサリン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、フタラジン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ベンズモルホリン、ベンズチオモルホリン、ジオキサインダン、ジチアナフタレン、ジヒドロジチアナフタレン、ベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾオキセピン、ジヒドロベンゾオキセピン、テトラヒドロベンゾオキセピン、ベンゾジオキセピン、ジヒドロベンゾジオキセピン、テトラヒドロベンゾジオキセピン、ベンゾジオキサン、ベンゾチアイン、ジヒドロベンゾチアイン、ベンゾチエピン、ジヒドロベンゾチエピン、テトラヒドロベンゾチエピン、ベンゾジチエピン、ジヒドロベ

ンゾジチエピン、テトラヒドロベンゾジチエピン、ベンズオキサジン、ジヒドロベンズオキサジン、ベンズオキサゼピン、ジヒドロベンズオキサゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、ベンゾチアアゼピン、ジヒドロベンゾチアアゼピン、テトラヒドロベンゾチアアゼピン等が挙げられ、上記ヘテロ環基はオキソ、チオキソ基で置換されていてもよい。

5 キソ、チオキソ基で置換されていてもよい。

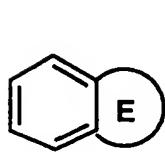


好ましいヘテロ環基としては、

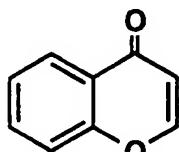
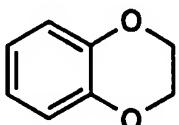


れ、より好ましいヘテロ環基は、
で示される 1, 4-ベンゾジオキサンである。

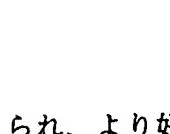
一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、



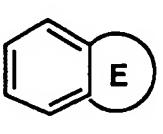
10



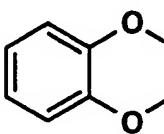
を表わす化合物が挙げ



られ、より好ましくは、



が

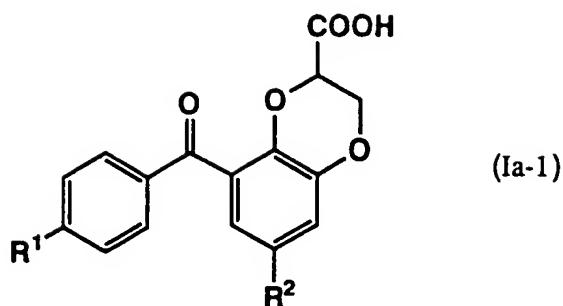


を表わす化合物であ

る。これらのうち、Aがメチレン基、-CO-基である化合物がより好ましく、
Aが-CO-基である化合物が最も好ましい。

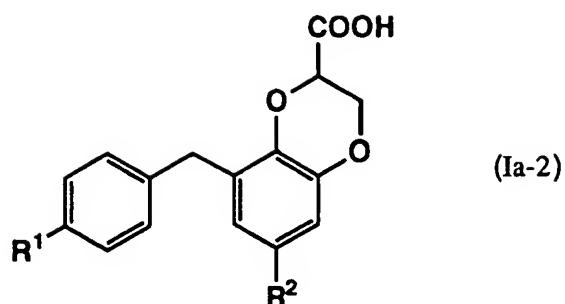
具体的な化合物としては、以下の表1～8に記載した化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、それらの水和物および実施例に記載した化合物が挙げられる。なお、以下に示す具体的な化合物は、不斉炭素の存在によって生じる異性体、すなわち、R体、S体、およびRS体も含むものとする。また、以下の各表中、Meはメチル基を表わし、MeOはメトキシ基を表わす。

表 1



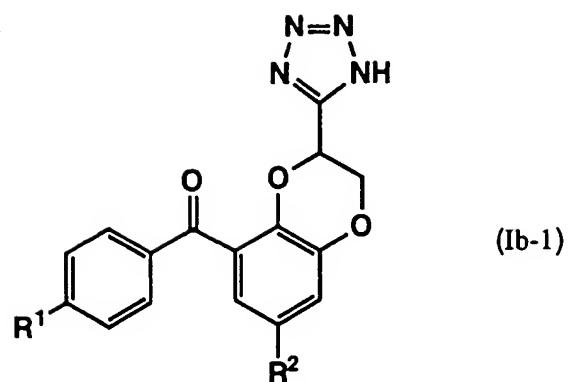
| 番号 | R ¹ | R ² | 番号 | R ¹ | R ² |
|----|-----------------|-----------------|----|-----------------|-----------------|
| 1 | MeO | Me | 16 | MeO | CF ₃ |
| 2 | NO ₂ | Me | 17 | NO ₂ | CF ₃ |
| 3 | CF ₃ | Me | 18 | CF ₃ | CF ₃ |
| 4 | F | Me | 19 | F | CF ₃ |
| 5 | Cl | Me | 20 | Cl | CF ₃ |
| 6 | MeO | MeO | 21 | MeO | F |
| 7 | NO ₂ | MeO | 22 | NO ₂ | F |
| 8 | CF ₃ | MeO | 23 | CF ₃ | F |
| 9 | F | MeO | 24 | F | F |
| 10 | Cl | MeO | 25 | Cl | F |
| 11 | MeO | NO ₂ | 26 | MeO | Cl |
| 12 | NO ₂ | NO ₂ | 27 | NO ₂ | Cl |
| 13 | CF ₃ | NO ₂ | 28 | CF ₃ | Cl |
| 14 | F | NO ₂ | 29 | F | Cl |
| 15 | Cl | NO ₂ | 30 | Cl | Cl |

表2



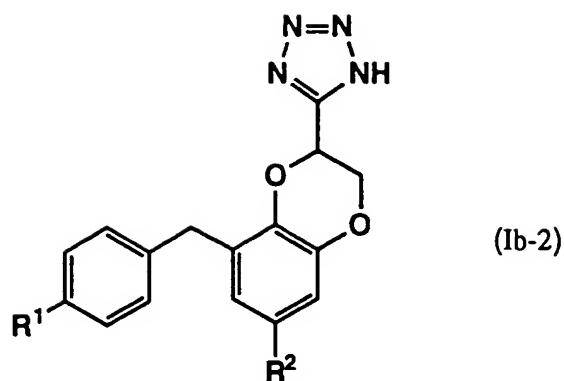
| 番号 | R ¹ | R ² | 番号 | R ¹ | R ² |
|----|-----------------|-----------------|----|-----------------|-----------------|
| 1 | MeO | Me | 16 | MeO | CF ₃ |
| 2 | NO ₂ | Me | 17 | NO ₂ | CF ₃ |
| 3 | CF ₃ | Me | 18 | CF ₃ | CF ₃ |
| 4 | F | Me | 19 | F | CF ₃ |
| 5 | Cl | Me | 20 | Cl | CF ₃ |
| 6 | MeO | MeO | 21 | MeO | F |
| 7 | NO ₂ | MeO | 22 | NO ₂ | F |
| 8 | CF ₃ | MeO | 23 | CF ₃ | F |
| 9 | F | MeO | 24 | F | F |
| 10 | Cl | MeO | 25 | Cl | F |
| 11 | MeO | NO ₂ | 26 | MeO | Cl |
| 12 | NO ₂ | NO ₂ | 27 | NO ₂ | Cl |
| 13 | CF ₃ | NO ₂ | 28 | CF ₃ | Cl |
| 14 | F | NO ₂ | 29 | F | Cl |
| 15 | Cl | NO ₂ | 30 | Cl | Cl |

表3



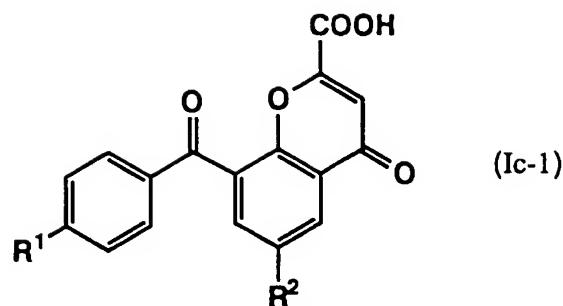
| 番号 | R ¹ | R ² | 番号 | R ¹ | R ² |
|----|-----------------|-----------------|----|-----------------|-----------------|
| 1 | MeO | Me | 16 | MeO | CF ₃ |
| 2 | NO ₂ | Me | 17 | NO ₂ | CF ₃ |
| 3 | CF ₃ | Me | 18 | CF ₃ | CF ₃ |
| 4 | F | Me | 19 | F | CF ₃ |
| 5 | Cl | Me | 20 | Cl | CF ₃ |
| 6 | MeO | MeO | 21 | MeO | F |
| 7 | NO ₂ | MeO | 22 | NO ₂ | F |
| 8 | CF ₃ | MeO | 23 | CF ₃ | F |
| 9 | F | MeO | 24 | F | F |
| 10 | Cl | MeO | 25 | Cl | F |
| 11 | MeO | NO ₂ | 26 | MeO | Cl |
| 12 | NO ₂ | NO ₂ | 27 | NO ₂ | Cl |
| 13 | CF ₃ | NO ₂ | 28 | CF ₃ | Cl |
| 14 | F | NO ₂ | 29 | F | Cl |
| 15 | Cl | NO ₂ | 30 | Cl | Cl |

表4



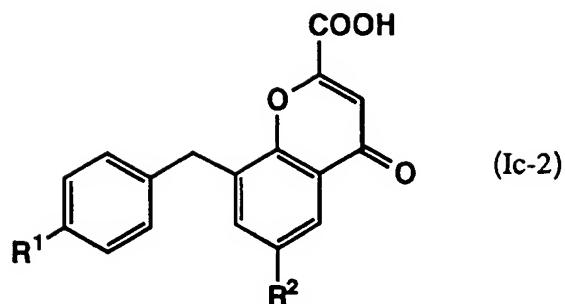
| 番号 | R ¹ | R ² | 番号 | R ¹ | R ² |
|----|-----------------|-----------------|----|-----------------|-----------------|
| 1 | MeO | Me | 16 | MeO | CF ₃ |
| 2 | NO ₂ | Me | 17 | NO ₂ | CF ₃ |
| 3 | CF ₃ | Me | 18 | CF ₃ | CF ₃ |
| 4 | F | Me | 19 | F | CF ₃ |
| 5 | Cl | Me | 20 | Cl | CF ₃ |
| 6 | MeO | MeO | 21 | MeO | F |
| 7 | NO ₂ | MeO | 22 | NO ₂ | F |
| 8 | CF ₃ | MeO | 23 | CF ₃ | F |
| 9 | F | MeO | 24 | F | F |
| 10 | Cl | MeO | 25 | Cl | F |
| 11 | MeO | NO ₂ | 26 | MeO | Cl |
| 12 | NO ₂ | NO ₂ | 27 | NO ₂ | Cl |
| 13 | CF ₃ | NO ₂ | 28 | CF ₃ | Cl |
| 14 | F | NO ₂ | 29 | F | Cl |
| 15 | Cl | NO ₂ | 30 | Cl | Cl |

表5



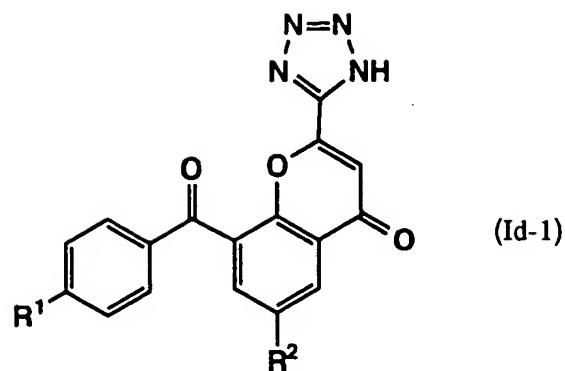
| 番号 | R ¹ | R ² | 番号 | R ¹ | R ² |
|----|-----------------|-----------------|----|-----------------|-----------------|
| 1 | MeO | Me | 16 | MeO | CF ₃ |
| 2 | NO ₂ | Me | 17 | NO ₂ | CF ₃ |
| 3 | CF ₃ | Me | 18 | CF ₃ | CF ₃ |
| 4 | F | Me | 19 | F | CF ₃ |
| 5 | Cl | Me | 20 | Cl | CF ₃ |
| 6 | MeO | MeO | 21 | MeO | F |
| 7 | NO ₂ | MeO | 22 | NO ₂ | F |
| 8 | CF ₃ | MeO | 23 | CF ₃ | F |
| 9 | F | MeO | 24 | F | F |
| 10 | Cl | MeO | 25 | Cl | F |
| 11 | MeO | NO ₂ | 26 | MeO | Cl |
| 12 | NO ₂ | NO ₂ | 27 | NO ₂ | Cl |
| 13 | CF ₃ | NO ₂ | 28 | CF ₃ | Cl |
| 14 | F | NO ₂ | 29 | F | Cl |
| 15 | Cl | NO ₂ | 30 | Cl | Cl |

表6



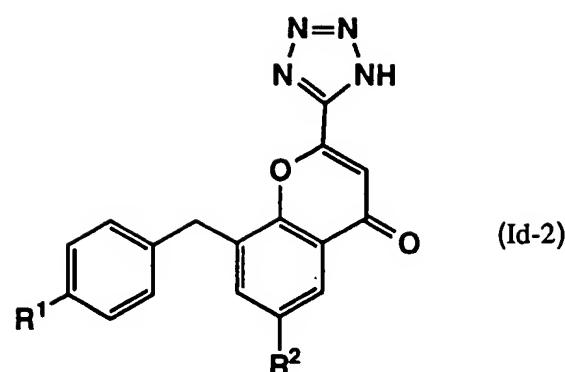
| 番号 | R ¹ | R ² | 番号 | R ¹ | R ² |
|----|-----------------|-----------------|----|-----------------|-----------------|
| 1 | MeO | Me | 16 | MeO | CF ₃ |
| 2 | NO ₂ | Me | 17 | NO ₂ | CF ₃ |
| 3 | CF ₃ | Me | 18 | CF ₃ | CF ₃ |
| 4 | F | Me | 19 | F | CF ₃ |
| 5 | Cl | Me | 20 | Cl | CF ₃ |
| 6 | MeO | MeO | 21 | MeO | F |
| 7 | NO ₂ | MeO | 22 | NO ₂ | F |
| 8 | CF ₃ | MeO | 23 | CF ₃ | F |
| 9 | F | MeO | 24 | F | F |
| 10 | Cl | MeO | 25 | Cl | F |
| 11 | MeO | NO ₂ | 26 | MeO | Cl |
| 12 | NO ₂ | NO ₂ | 27 | NO ₂ | Cl |
| 13 | CF ₃ | NO ₂ | 28 | CF ₃ | Cl |
| 14 | F | NO ₂ | 29 | F | Cl |
| 15 | Cl | NO ₂ | 30 | Cl | Cl |

表7



| 番号 | R ¹ | R ² | 番号 | R ¹ | R ² |
|----|-----------------|-----------------|----|-----------------|-----------------|
| 1 | MeO | Me | 16 | MeO | CF ₃ |
| 2 | NO ₂ | Me | 17 | NO ₂ | CF ₃ |
| 3 | CF ₃ | Me | 18 | CF ₃ | CF ₃ |
| 4 | F | Me | 19 | F | CF ₃ |
| 5 | Cl | Me | 20 | Cl | CF ₃ |
| 6 | MeO | MeO | 21 | MeO | F |
| 7 | NO ₂ | MeO | 22 | NO ₂ | F |
| 8 | CF ₃ | MeO | 23 | CF ₃ | F |
| 9 | F | MeO | 24 | F | F |
| 10 | Cl | MeO | 25 | Cl | F |
| 11 | MeO | NO ₂ | 26 | MeO | Cl |
| 12 | NO ₂ | NO ₂ | 27 | NO ₂ | Cl |
| 13 | CF ₃ | NO ₂ | 28 | CF ₃ | Cl |
| 14 | F | NO ₂ | 29 | F | Cl |
| 15 | Cl | NO ₂ | 30 | Cl | Cl |

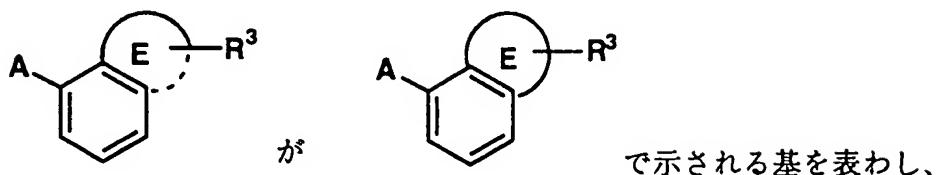
表8



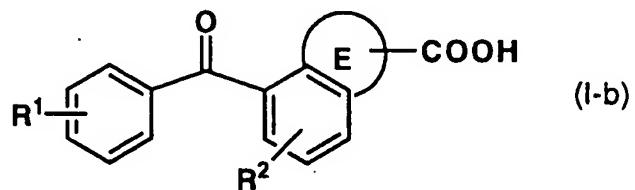
| 番号 | R ¹ | R ² | 番号 | R ¹ | R ² |
|----|-----------------|-----------------|----|-----------------|-----------------|
| 1 | MeO | Me | 16 | MeO | CF ₃ |
| 2 | NO ₂ | Me | 17 | NO ₂ | CF ₃ |
| 3 | CF ₃ | Me | 18 | CF ₃ | CF ₃ |
| 4 | F | Me | 19 | F | CF ₃ |
| 5 | Cl | Me | 20 | Cl | CF ₃ |
| 6 | MeO | MeO | 21 | MeO | F |
| 7 | NO ₂ | MeO | 22 | NO ₂ | F |
| 8 | CF ₃ | MeO | 23 | CF ₃ | F |
| 9 | F | MeO | 24 | F | F |
| 10 | Cl | MeO | 25 | Cl | F |
| 11 | MeO | NO ₂ | 26 | MeO | Cl |
| 12 | NO ₂ | NO ₂ | 27 | NO ₂ | Cl |
| 13 | CF ₃ | NO ₂ | 28 | CF ₃ | Cl |
| 14 | F | NO ₂ | 29 | F | Cl |
| 15 | Cl | NO ₂ | 30 | Cl | Cl |

[本発明化合物の製造方法]

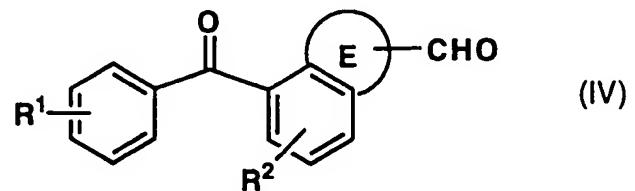
(a) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、



5 R³ が-COOH 基であり、かつ A が-CO- 基で示される化合物、すなわち一般式 (I-b)



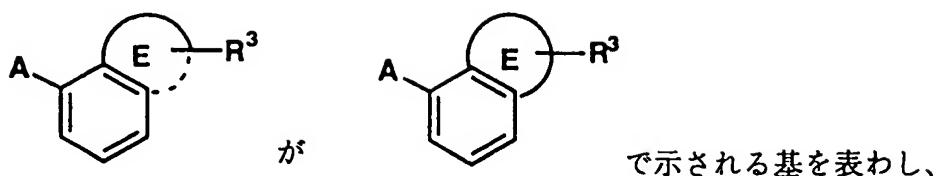
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (IV)



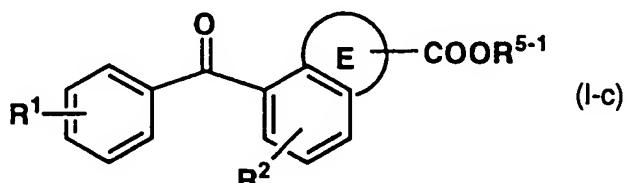
15 で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

上記酸化反応は、例えば一般的によく知られているジョーンズ酸化等により、行なうことができる。

(b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、



R³が-COOR⁵⁻¹基（基中、R⁵⁻¹はC1～4アルキルを表わす。）であり、かつAが-CO-基で示される化合物、すなわち一般式（I-c）



5

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される本発明化合物は、一般式（I-b）で示される化合物をエステル化反応に付すことにより製造することができる。

10 酸をエステルに変換する反応（エステル化反応）は公知であり、例えば、

- (1) ジアゾアルカンを用いる方法、
- (2) アルキルハライドを用いる方法、
- (3) ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールを用いる方法、
- (4) 相当するアルカノールと反応させる方法

15 等が挙げられる。

これらの反応を具体的に説明すると、

(1) ジアゾアルカンを用いる方法は、例えば、相当するジアゾアルカンを用いて不活性有機溶媒（ジエチルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、アセトン、メタノール、エタノール等）中、-10℃～40℃の温度で行なわれる。

20 (2) アルキルハライドを用いる方法は、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムアミド（DMF）、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）等）中、塩基（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等）の存在下、相当するアルキルハライドを

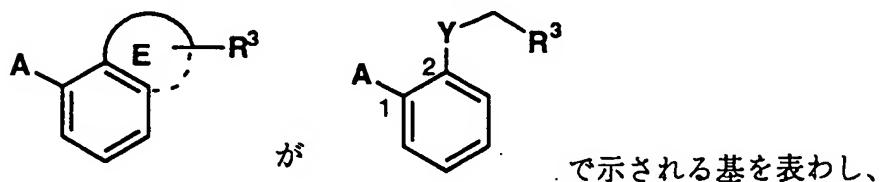
用いて、-10℃～40℃の温度で行なわれる。

(3) DMF-ジアルキルアセタールを用いる方法は、例えば、不活性有機溶媒（ベンゼン、トルエン等）中、相当するDMF-ジアルキルアセタールを用いて、-10℃～40℃の温度で行なわれる。

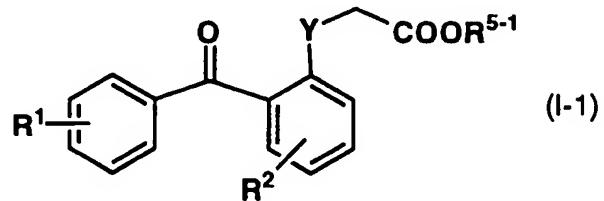
5 (4) 相当するアルカノールと反応させる方法は、例えば、相当するアルカノール中、酸（塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、塩化水素ガス等）または縮合剤（ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ピバロイルハライド、アリールスルホニルハライド、アルキルスルホニルハライド等）を用いて行なわれる。

10 もちろん、これらの反応は、反応に関与しない不活性有機溶媒（テトラヒドロフラン（THF）、塩化メチレン等）を加えて行なってよい。

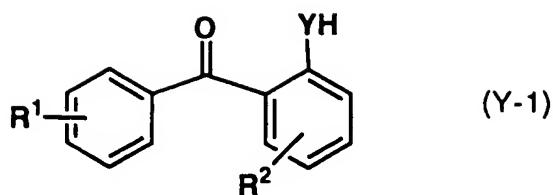
(c) 一般式（I）で示される本発明化合物のうち、



15 R³が-COOR⁵⁻¹基（基中、R⁵⁻¹はC1～4アルキルを表わす。）であ
り、かつAが-CO-基で示される化合物、すなわち一般式（I-1）



20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物
は、一般式（Y-1）



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (Y-2)

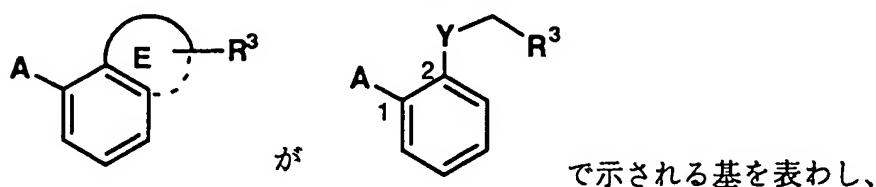
5



(式中、X¹はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

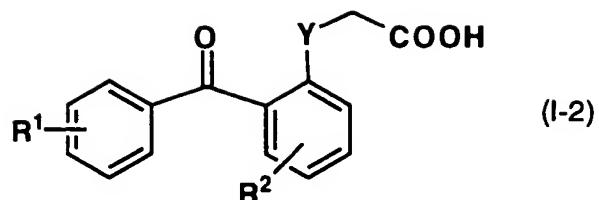
10 この反応は、一般式 (Y-1) で示される化合物のYH基が-SH基または-OH基である場合には、不活性有機溶媒（テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ヘキサメチルホスファアミド（HMPA）等）中、
15 塩基（水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ヨウ化ナトリウム、炭酸セシウム等）の存在下、0～80℃で行なわれる。一般式 (Y-1) で示される化合物のYH基が-NHR⁷基である場合には、上記のような不活性有機溶媒中、または無溶媒で必要によりトリエチルアミン等の3級アミンの存在下、0～80℃で行なわれる。

20 (d) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、



R³が-COOH基であり、かつAが-CO-基で示される化合物、すなわち一

般式 (I-2)

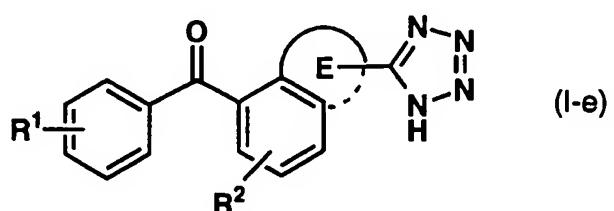


5 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-1) で示される化合物をケン化反応に付すことにより製造することができる。

上記ケン化反応は、公知の反応であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒 (THF、ジオキサン、エタノール、メタノール等) 中、アルカリ (水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等) の水溶液を用いて行なわれる。

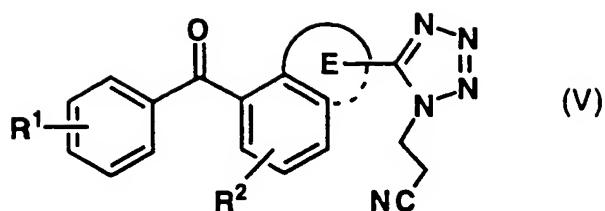
10 (e) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、R³が1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、かつAが-CO-基で示される化合物、すなわち一般式 (I-e)

15



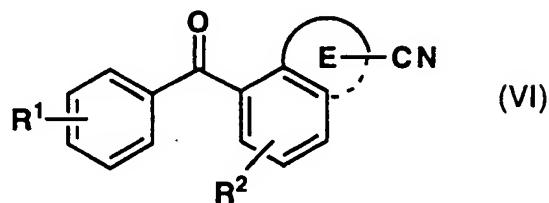
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (V)

20



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアルカリで処理するか、または

5 一般式 (VI)



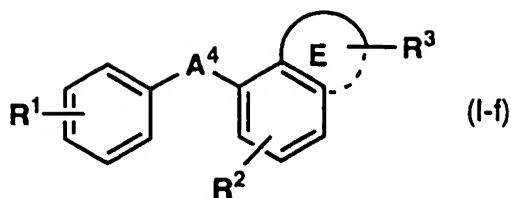
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアジドと反応させることにより製造することができる。

上記のアルカリで処理する反応は公知であり、例えば、水と混和しうる不活性有機溶媒（メタノール、エタノール、ジオキサン等）中、アルカリ（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）の水溶液を用いて、0～50℃で反応させることにより行なわれる。

15 上記のシアノ基をアジドと反応させ、1H-テトラゾール-5-イル基に誘導する反応は公知であり、例えば、無水条件下、不活性有機溶媒（ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等）中、弱酸（ピリジウムクロリド、塩化アンモニウム、ジメチルアニリンの塩酸塩等）の存在下、アジド（アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、アジ化カリウム等）を用いて加熱することにより行なわれる。

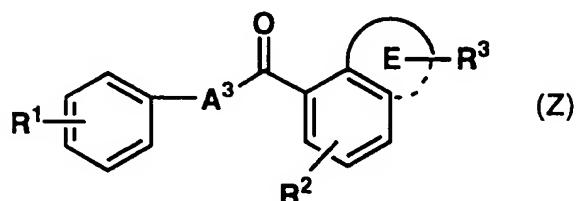
(f) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、A が直鎖の C 1～3 アルキレン基および-CH(OH)- 基で示される化合物、すなわち一般式

(I-f)



5 (式中、A⁴は直鎖のC1～3アルキレン基または-CH(OH)-基を表わし、
その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、先述
した一般式(I-b)、(I-c)、(I-e)、(I-1)、(I-2)で
示される化合物、および一般式(Z)

10



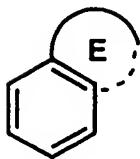
(式中、A³は直鎖のC1～2アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。

15 まず、A⁴が-CH(OH)-基である化合物、および相当する基が
-A³-CH(OH)-基(基中、A³は前記と同じ意味を表わす。)である化
合物は、カルボニル基を水酸基に還元する公知の反応を用いて得られる。この
反応は、水素雰囲気下、有機溶媒(メタノール、エタノール、THF、酢酸等)
中、触媒(パラジウム炭素、パラジウム、白金黒、ニッケル等)を用いて、0
20 ～40℃の温度で行なわれる。

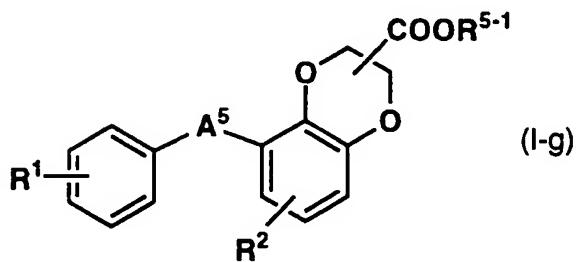
また、A⁴が直鎖のC1～3アルキレン基である化合物は、上記で得られた水
酸基を有する化合物を、さらに還元反応に付すことにより得られる。この反応

は、例えば、水素源にギ酸アンモニウム等を用いて、有機溶媒（メタノール、エタノール、THF、酢酸等）中、触媒（パラジウム炭素、パラジウム、白金黒、ニッケル等）を用いて、40～110℃の温度で行なわれる。

(g) 一般式 (I) で示される化合物のうち、

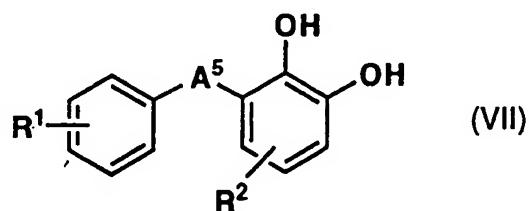


5 が 1, 4-ベンゾジオキサン環であり、かつ R^3 が $-COOR^{5-1}$ 基（基中、 R^{5-1} は前記と同じ意味を表わす。）であり、かつ A が直鎖の C 1～3 アルキレン基または $-CO-$ 基で示される化合物、すなわち一般式 (I-g)



10

(式中、 A^5 は直鎖の C 1～3 アルキレン基または $-CO-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (VII)



15

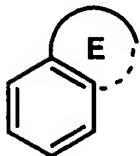
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (VIII)



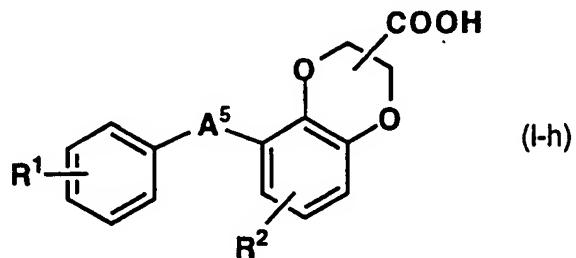
5 (式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

上記反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒 (T H F、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルスルホキシド (D M S O)、ヘキサメチルホスファアミド (H M P A)、アセトン等) 中、
10 塩基 (水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ヨウ化ナトリウム、炭酸セシウム等) の存在下、0 ~ 80 °Cで行なわれる。

(h) 一般式 (I) で示される化合物のうち、

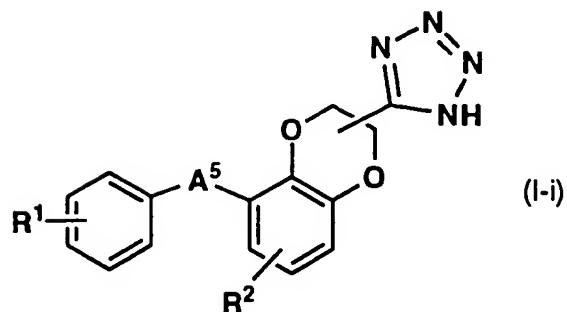


が 1, 4-ベンゾジオキサンであり、かつ R³が-COOH 基であり、かつ A が直鎖の C 1 ~ 3 アルキレン基または-CO- 基で示される化合物、す
15 なわち一般式 (I-h)

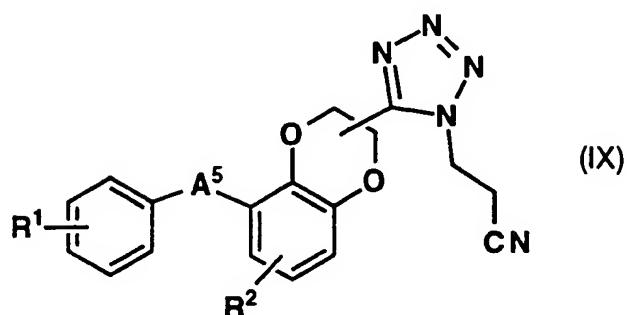


20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は一般式 (I-g) で示される化合物をケン化反応に付すことにより製造することができる。ケン化反応は前記記載と同様の方法で行なうことができる。

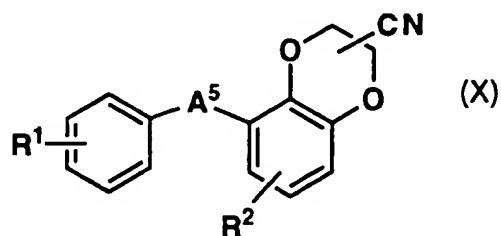
(i) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、一般式 (I-i)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (IX)



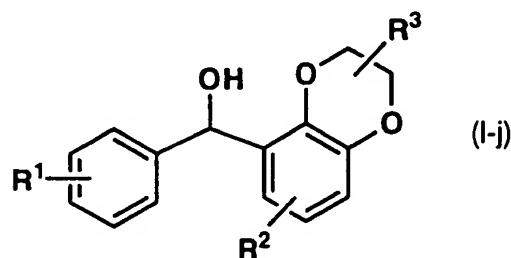
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアルカリで処理するか、または一般式 (X)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアジドと反応させることにより製造することができる。

アルカリで処理する反応およびアジドを作用させる反応は前記記載と同様の方法で行なうことができる。

5 (j) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、一般式 (I-j)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物
10 は、一般式 (I-g)、(I-h) および (I-i) の各 A⁵ 基が -CO- 基で
示される化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。還元反応
は前記記載と同様の方法により行なうことができる。

一般式 (IV)、(Y-1)、(Y-2)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、
15 (IX) および (X) で示される化合物は、それ自身公知化合物であるか、また
は公知の方法、または実施例記載の方法によって製造することができる。

一般式 (Z) で示される化合物は、それ自身公知化合物であるか、または公
知の方法、または先述した製造方法 (a) ~ (e) と同様の方法によって製造
することができる。

例えば、一般式 (IV)、(Y-1)、(V)、(VI)、(Z)、(VII)、(IX)
20 および (X) で示される化合物は以下の反応工程式 1 ~ 11 によって示される
方法により製造することができる。そのうち、一般式 (Z) で示される化合物
については以下の反応工程式 5 ~ 8 中の一般式 (Z-1)、(Z-2)、
(Z-3)、(Z-4)、(Z-5) で示される化合物全体で一般式 (Z) で
示される化合物に相当する。

各反応工程式中の記号は以下の意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

R⁶：水酸基の一般的な保護基、例えば、メトキシメチル基、T H P基、アセチル基等、

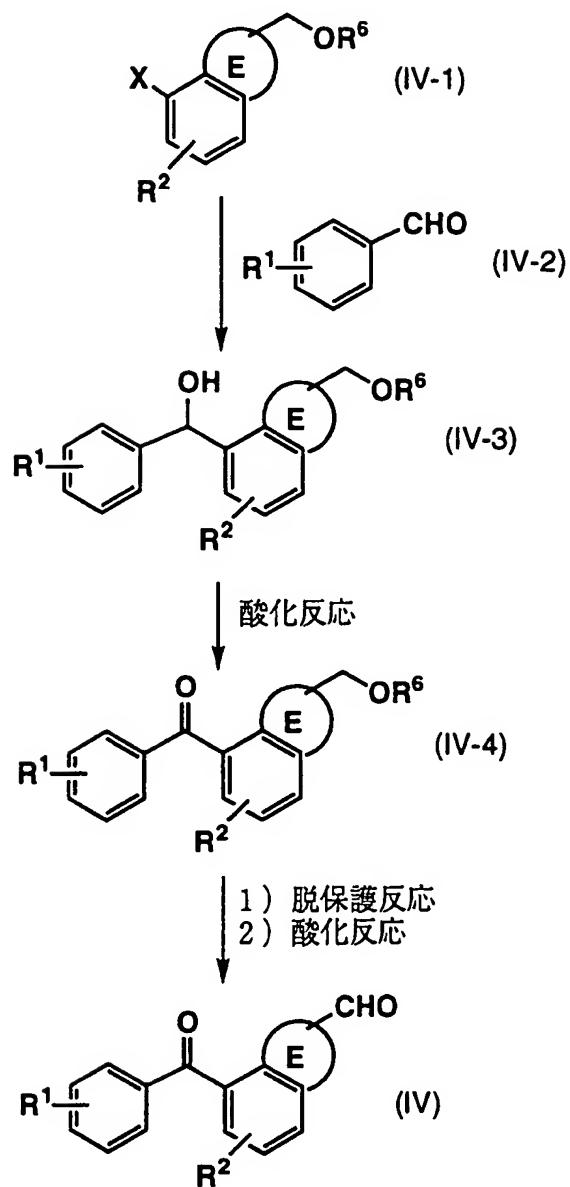
5 Y^a：水酸基の保護基（例えば、メトキシメチル基、T H P基、アセチル基等）で保護された水酸基、メルカプト基の保護基（例えば、メトキシメチル基、T H P基等）で保護されたメルカプト基またはアミノ基の保護基（例えば、B o c基等）で保護された-N H R⁷基（基中、R⁷は前記と同じ意味を表わす。）、

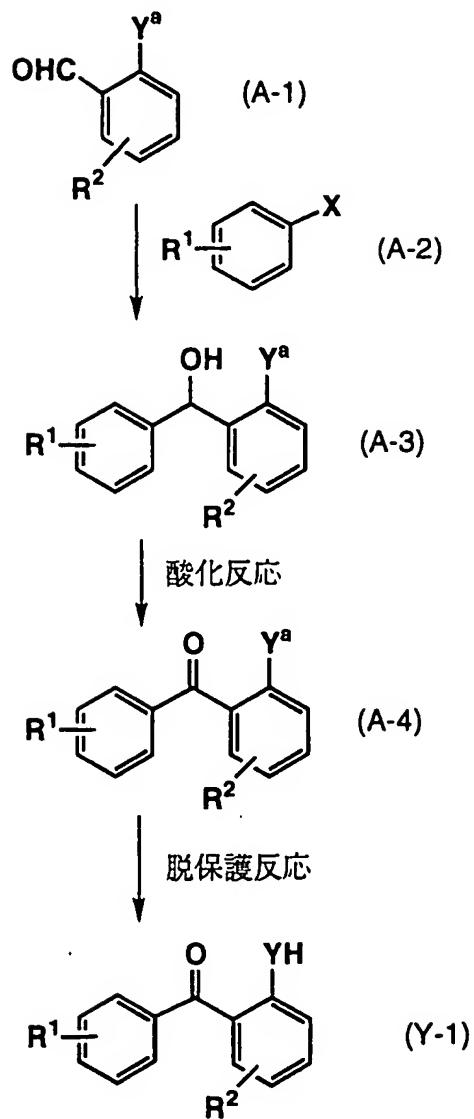
10 E D C · H C 1 : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩、

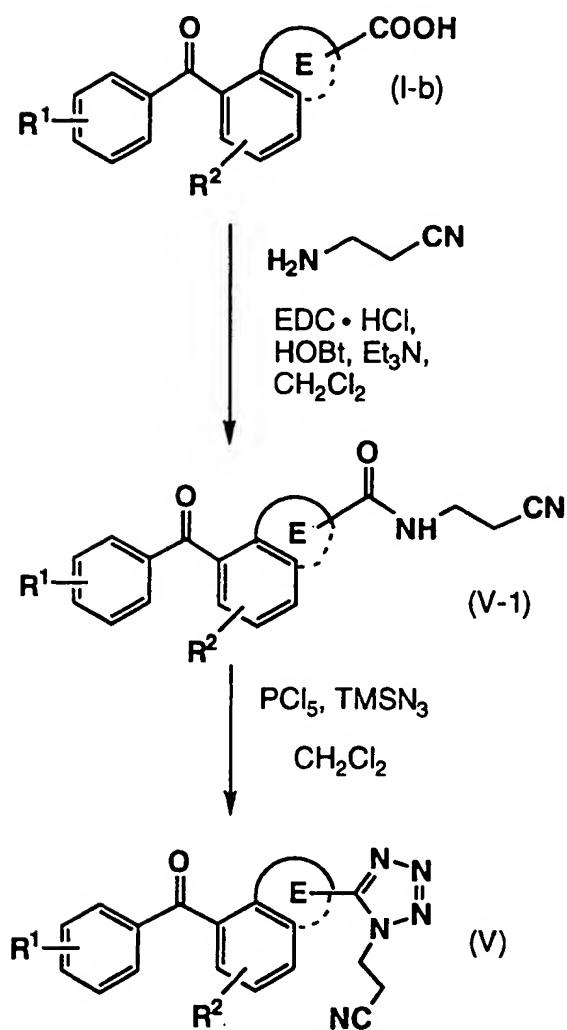
H O B t : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、

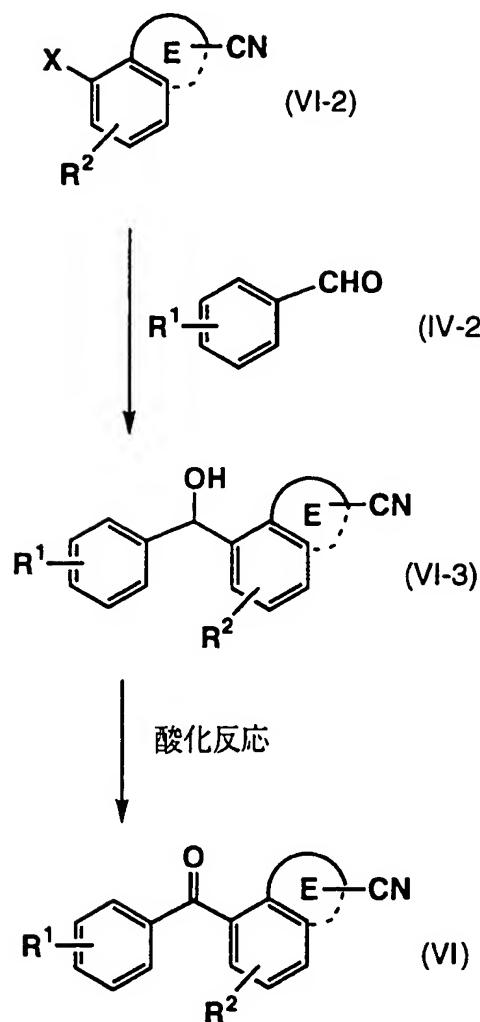
E t₃ N : トリエチルアミン、

T M S N₃ : トリメチルシリルアジド。

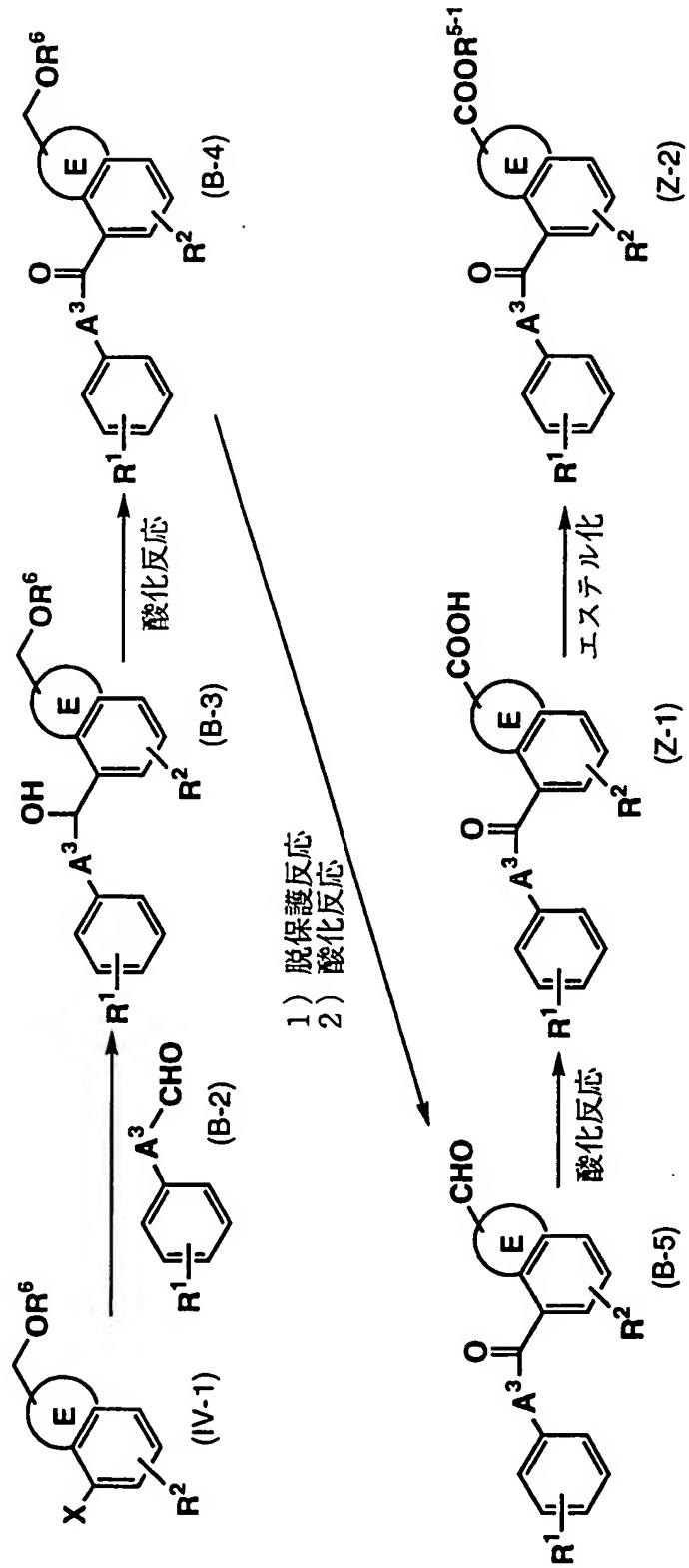
反応工程式 1

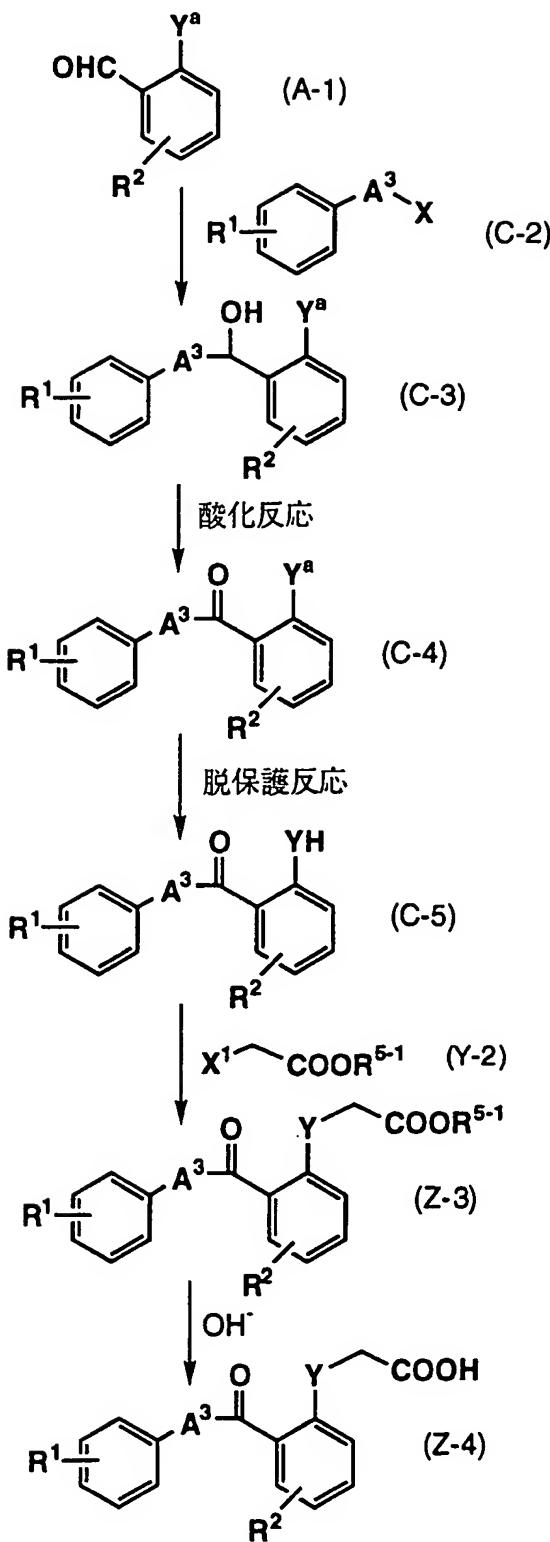
反応工程式 2

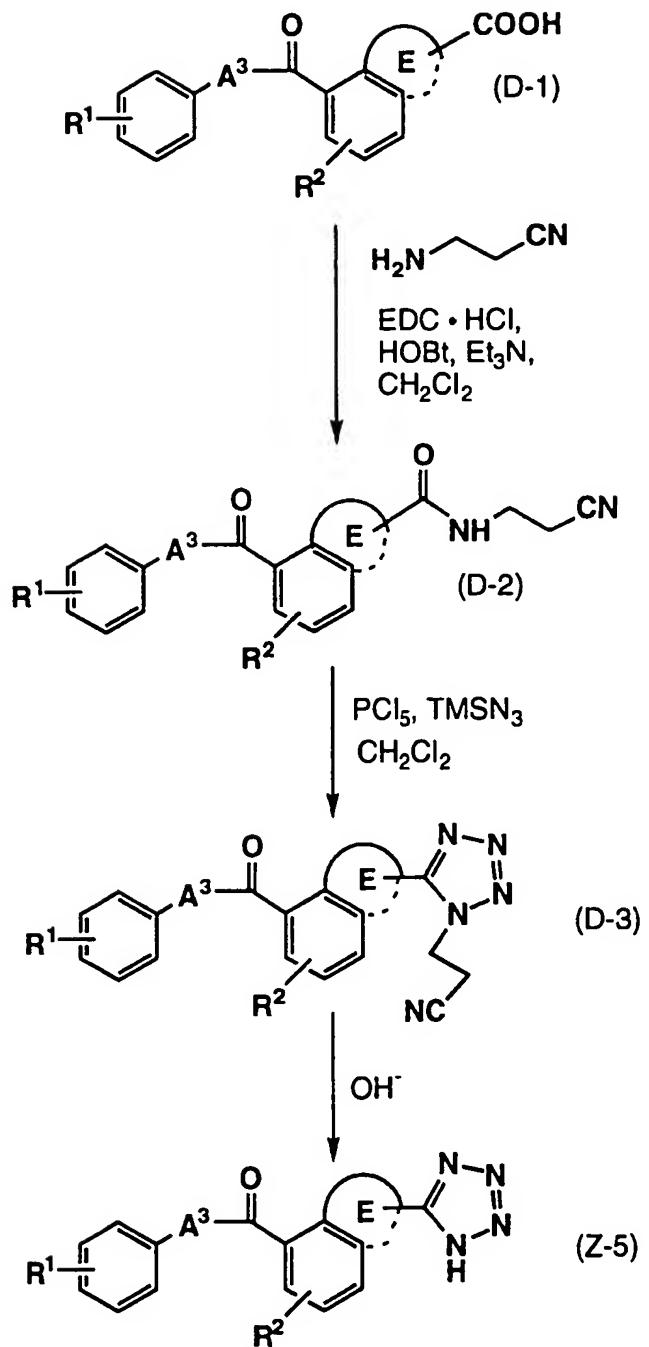
反応工程式3

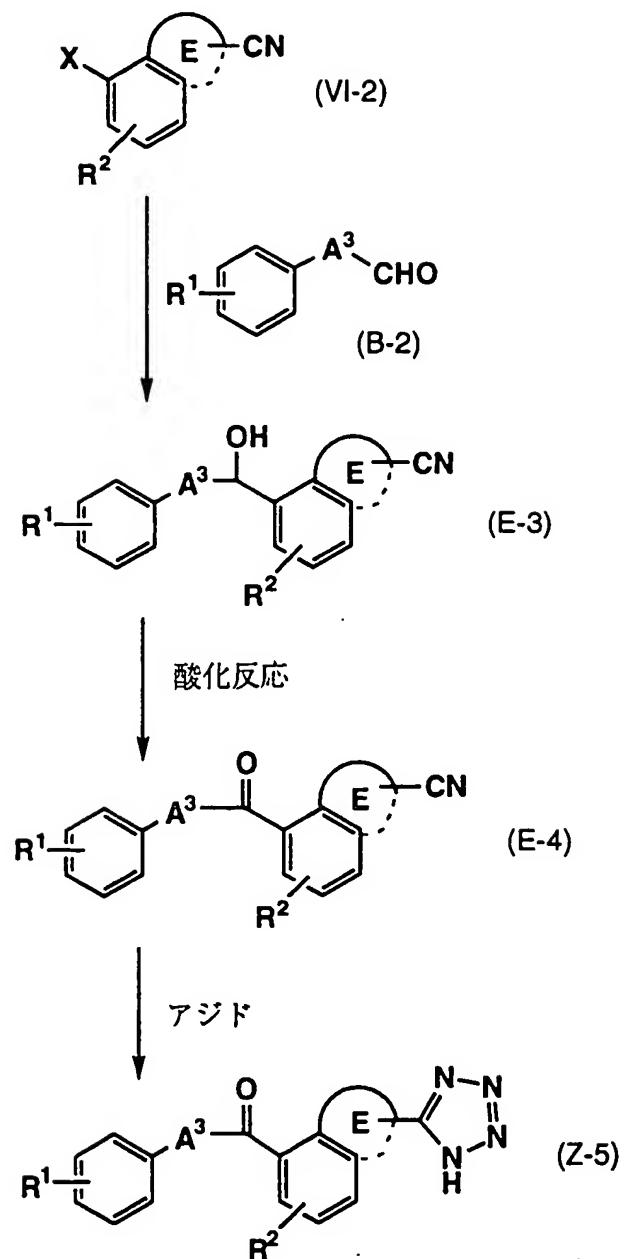
反応工程式 4

反应工程式 5

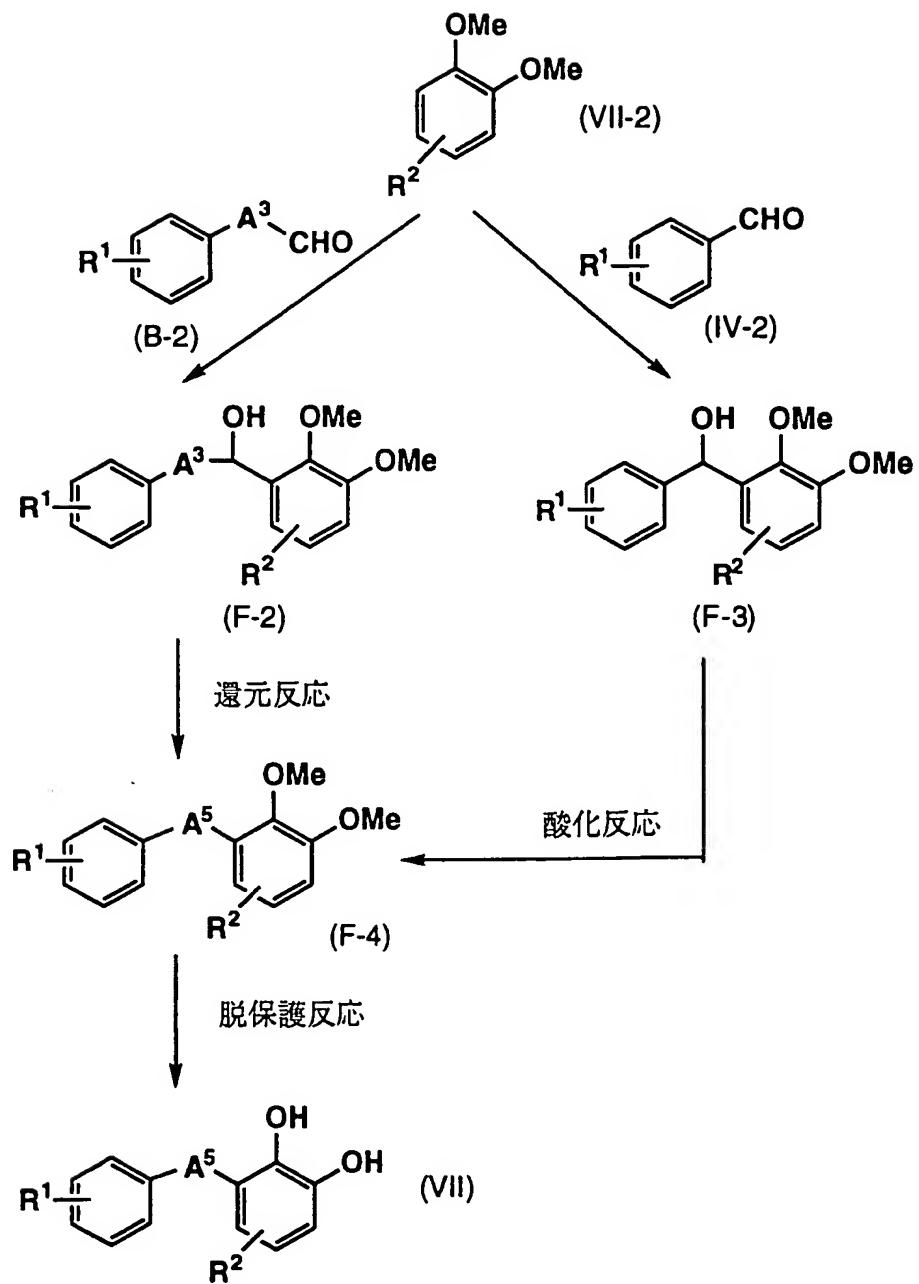


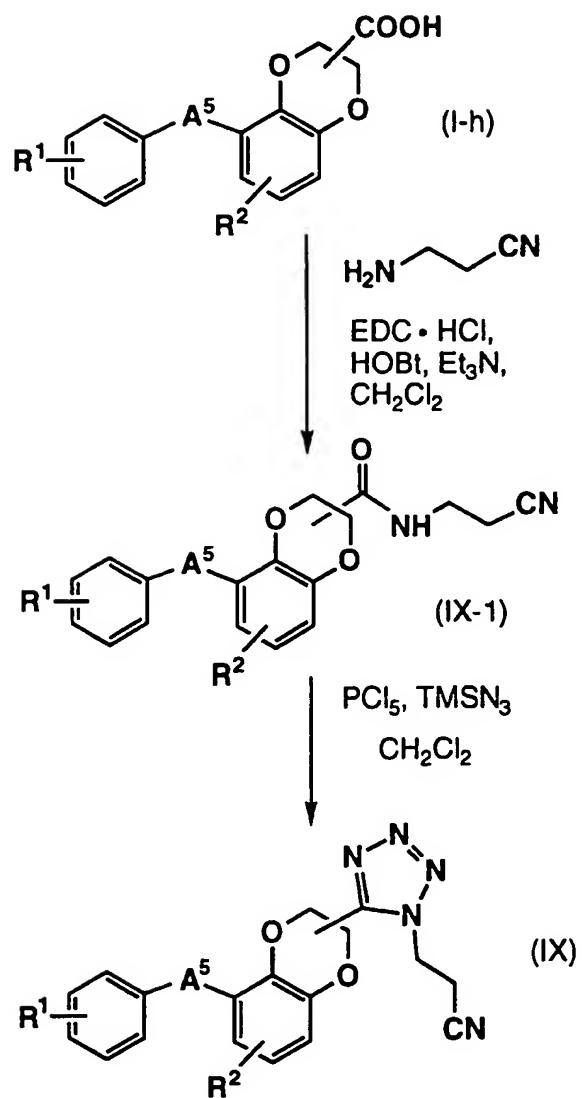
反应工程式 6

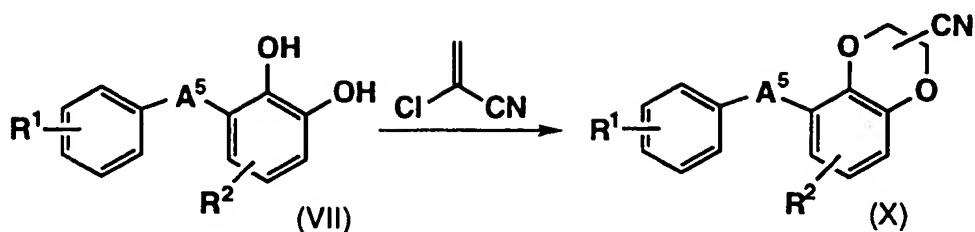
反应工程式 7

反応工程式 8

反応工程式 9



反应工程式 10

反応工程式 1 1

各反応工程式中の出発原料はそれ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

5 各反応工程式中の反応はすべて公知の方法により行なうことができる。

また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

本明細書に記載した化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は、非毒性でかつ水溶性であるものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

また、非毒性酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオニ酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩等が挙げられる。

本明細書に記載した本発明化合物、それらの非毒性の塩、またはそれらの酸付加塩は、公知の方法により、水和物に変換されることもある。

[薬理活性]

1) ヒト P P A R γ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また酵母 Two-ハイブリッドシステムで常法となっている手法を活用した。

5 チミジンキナーゼ (TK) プロモーター支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターとして、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TK プロモーターを持つ p TK β (クロントック社、カタログ No. 6179-1) から必要最小のプロモーター活性として TK プロモーター (-105/+51) 支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクター p TK-Luc. を作成した。TK プロモーター上流に酵母の基本転写因子である Gal4 蛋白の応答配列、UAS を 4 回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4 × UAS-TK-Luc. を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列 (配列番号 1) を示す。

10 15 配列番号 1 : Gal4 蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列
 5'-T(CGACGGAGTACTGTCCTCCG) x4 AGCT-3'

酵母 Gal4 蛋白の DNA 結合領域のカルボキシル末端に核内受容体ヒト P P A R γ 受容体のリガンド結合領域を融合させたキメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) を基本発現ベクターとしてプロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

Gal4 蛋白の DNA 結合領域、1 番目から 147 番目までのアミノ酸配列をコードする DNA 下流にヒト P P A R γ 受容体のリガンド結合領域をコードする DNA がフレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2 (商品名) のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ

蛋白が核内に局在すべく、ヒト P P A R γ 受容体のリガンド結合領域のアミノ末端には SV40 T-antigen 由来の核移行シグナル、A l a P r o L y s L y s L y s A r g L y s V a l G l y (配列番号 2) を配し、一方、カルボキシ末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、T y r P r o T y r A s p V a l P r o A s p T y r A l a (配列番号 3) と翻訳停止コドンを順に配するような DNA 配列とした。

ヒト P P A R γ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjee ら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994) 参照)、M. E. Green ら (Gene Expression, 4, 281 (1995) 参照)、A. Elbrecht ら (Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996) 参照または A. Schmidt ら (Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992) 参照) に記載されたヒト P P A R 受容体の構造比較から、

ヒト P P A R γ リガンド結合領域: S e r ¹⁷⁶—T y r ⁴⁷⁸ をコードする DNA を使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、P P A R リガンド結合領域を欠失した G a l 4 蛋白の DNA 結合領域、1 番目から 1 4 7 番目までのアミノ酸配列をコードする DNA を有する発現ベクターも併せて調整した。

2) ヒト P P A R γ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いた CV-1 細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ改变イーグル培地 (D M E M) に牛胎児血清 (GIBCO BRL 社, カタログ No. 26140-061) を終濃度 10 % になるように添加し、さらに終濃度 50 U / m l のペニシリン G と 50 μ g / m l の硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5 % 炭酸ガス中、37 °C で培養した。

レポーター遺伝子、G a l 4 - P P A R 発現ベクターの両 DNA を宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め 10 cm dish に 2 × 10⁶ cells 播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地 10 m l を加えた。レポーター遺伝子 10 μ g、G a l 4 - P P A R 発現

ベクター $0.5 \mu\text{g}$ と LipofectAMINE (商品名, GIBCO BRL 社, カタログ No. 18324-012) $50 \mu\text{l}$ をよく混和し、上記培養 dish に添加した。37℃で培養を 5 ~ 6 時間続け、 10 ml の透析牛胎児血清 (GIBCO BRL 社, カタログ No. 26300-061) 20%を含む培地を加えた。37℃で一晩培養した後、細胞をトリ 5 プシン処理によって分散させ、 $8000 \text{ cells}/100 \text{ ml DMEM}-10\%$ 透析血 清/well の細胞密度で 96 穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着したとき、検定濃度の 2 倍濃度を含む本発明化合物の DMEM-10%透析血清溶液 $100 \mu\text{l}$ を添加した。37℃で 42 時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

10 なお、本実験で、PPAR γ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を 活性化できる陽性対照化合物トログリタゾン (Cell, 83, 863 (1995), Endocrinology, 137, 4189 (1996) および J. Med. Chem., 39, 665 (1996) 参照) $10 \mu\text{M}$ 添加時のルシ フェラーゼ活性を 1.0 としたときの本発明化合物の相対活性を表 9 に示した。さ らに、有望化合物に対しては、3 回実施して再現性を検討し、また、用量依存 15 性の有無を確認した。

表 9

| 化合物番号 | 陽性対象化合物 (トログリタゾン) の活性を 1 とした場合の相対活性 |
|--------------------|-------------------------------------|
| 実施例 1 で製造 した化合物 | 1. 2 |
| 実施例 3 (1) で製造した化合物 | 1. 2 |
| 実施例 7 で製造した化合物 | 0. 7 |

血糖および血中脂質の低下作用：

C57BL/KsJ-db/db マウス（10匹）を8週齢で入荷後、2週間の予備飼育を行なった後、実験を開始した。実験開始当日（0日）、尾静脈から採血し、血糖値、体重に基づく群分けを行ない、翌日より14日間連続で本発明化合物を1日1回、経口投与（100mg/kg/day）を行ない、経日的（4日目、7日目、11日目、15日目）に採血し、血糖値を測定した。結果を表10に示す。実験最終日（15日目）には、エーテル麻酔下で腹部大静脈より全採血して血中脂質（遊離脂肪酸（FFA）、トリグリセライド（TG））を測定した。結果を表11に示す。

表10

血糖値 (mg/dl)

| | 0日 | 4日 | 7日 | 11日 | 15日 |
|--------------------------------|--------|---------|--------|--------|--------|
| コントロール | 626±58 | 561±65 | 570±59 | 600±69 | 610±67 |
| 実施例1で製造した化合物 (100mg/kg/day) | 624±50 | 552±107 | 487±81 | 521±75 | 513±83 |

表11

| | FFA (mg/dl) | TG (mg/dl) |
|--------------|----------------|---------------|
| コントロール | 797±201 | 79±28 |
| 実施例1で製造した化合物 | 586±111 | 42±24* |

*: p<0.05 vs コントロール (1群10匹)

産業上の利用の可能性

[効果]

一般式 (I) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は、P P A R受容体 (特に、P P A R γ 受容体) を制御する作用を有しており、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および/または治療剤、H D Lコレステロール上昇剤、L D Lコレステロールおよび/またはV L D Lコレステロールの減少剤、糖尿病やシンドロームXのリスクファクター軽減剤として有用であることが期待される。

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

15

[医薬品への適用]

一般式 (I) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩またはそれらの水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

20

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1 m g から 1 0 0 0 m g の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1 m g から 1 0 0 m g の範囲で、1日1回から数回非経口投与 (好ましくは、静脈内投与) されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの中性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シリップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいは

クエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 (登録商標) 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、潤滑剤、乳化剤、分散剤、安定化剤 (例えば、ラクトース)、溶解補助剤 (例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸) のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

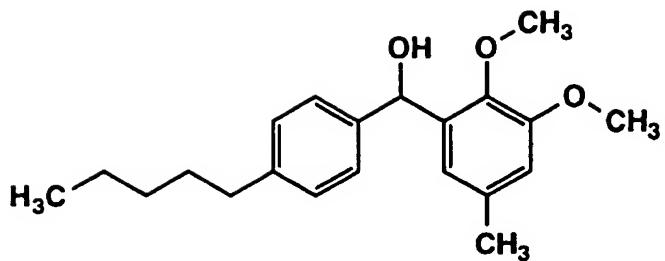
クロマトグラフィーによる分離の箇所および T L C に示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

N M R の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

25

参考例 1

1, 2-ジメトキシ-3-((1 R S)-1-(4-ペンチルフェニル)-1-ヒドロキシメチル)-5-メチルベンゼン



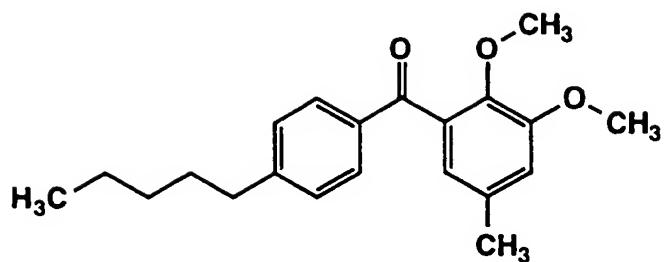
4-メチル-1, 2-ジメトキシベンゼン (4.0 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を -78 ℃ に冷却後、1.64 M の *t*-ブチルリチウム・ペンタノン溶液 (17.7 ml) を加え、-78 ℃ から -20 ℃ に昇温しながら 2 時間搅拌した。反応混合溶液に 4-ペンチルベンズアルデヒド (4.6 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、室温で 30 分間搅拌した。反応混合溶液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : 酢酸エチル = 40 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (4.5 g) を得た。

TLC: R_f 0.67 (塩化メチレン : 酢酸エチル = 20 : 1);

NMR ($CDCl_3$): δ 7.30 (2H, d, $J=8Hz$), 7.15 (2H, d, $J=8Hz$), 6.80 (1H, s), 6.65 (1H, s), 5.95 (1H, d, $J=6Hz$), 3.80 (3H, s), 3.55 (3H, s), 2.90 (1H, d, $J=6Hz$), 2.55 (2H, t, $J=7.5Hz$), 2.30 (3H, s), 1.60 (2H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J=6.5Hz$)。

参考例 2

20 1, 2-ジメトキシ-3-(4-ペンチルベンゾイル)-5-メチルベンゼン



参考例 1 で製造した化合物 (3.27 g) の塩化メチレン (60 ml) 溶液に
二酸化マンガン (5.2 g) を加え、室温で一晩攪拌後、さらに二酸化マンガン
5 (5.2 g) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過後、
濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エ
チル = 20 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.01 g) を得た。

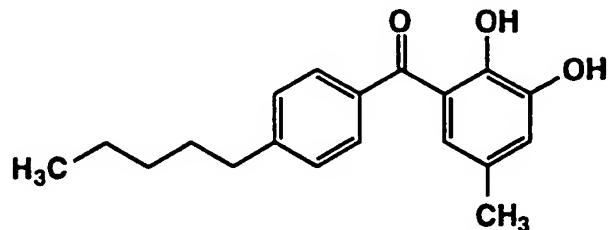
TLC: Rf 0.31 (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 6.85 (1H, s), 6.70
10 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35 (3H, s), 1.65 (2H, m),
1.45-1.20 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=7Hz)。

参考例 3

3-(4-ペンチルベンゾイル)-5-メチル-1,2-ベンゼンジオール

15



参考例 2 で製造した化合物 (4.07 g) の塩化メチレン (40 ml) 溶液に三
臭化ホウ素 (4.7 ml) を 0°C にて加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液に氷
20 水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無

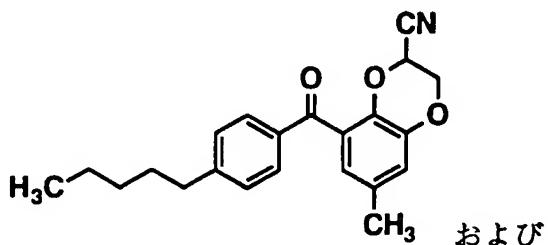
水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸エチル = 30 : 1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（3.4 g）を得た。

TLC: R_f 0.63 (塩化メチレン：酢酸エチル = 30 : 1)；

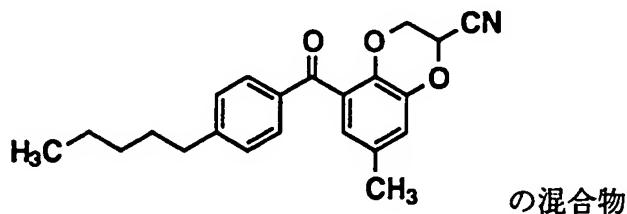
5 NMR (CDCl₃) : δ 7.65 (2H, d, J=7Hz), 7.30 (2H, d, J=7Hz), 7.00 (1H, s), 6.95 (1H, s), 5.70 (1H, s), 2.70 (2H, t, J=7.5Hz), 2.25 (3H, s), 1.70 (2H, m), 1.50-1.20 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=7.5Hz)。

参考例 4

10 (3 R S) - 3 - シアノ - 5 - (4 - ペンチルベンゾイル) - 7 - メチル - 1 ,
4 - ベンゾジオキサン



15 (2 R S) - 2 - シアノ - 5 - (4 - ペンチルベンゾイル) - 7 - メチル - 1 ,
4 - ベンゾジオキサン



参考例 3 で製造した化合物（3.2 g）、2 - クロロアクリロニトリル（8.5
20 m l）および炭酸カリウム（14.8 g）のアセトン（100 m l）溶液を 80 ℃
で 1 時間還流した。反応混合溶液を室温まで冷却後、ろ過し、ろ液を濃縮後、

酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、混合物として標題化合物 (3.64 g) を得た。

TLC: R_f 0.65 (塩化メチレン；酢酸エチル = 40 : 1)；

NMR ($CDCl_3$) : δ 7.80 (2H, m), 7.25 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.85 (1H, m), 5.10 & 5 5.00 (1H, m), 4.50-4.25 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.5Hz$), 2.30 (3H, s), 1.65 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J=6.5Hz$)。

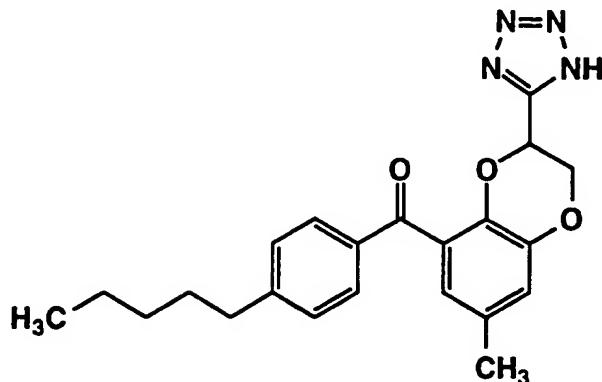
実施例1 および1 (1)

参考例4で製造した化合物 (3.64 g)、アジ化ナトリウム (3.4 g) および塩化アンモニウム (2.8 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液を 110°C で 30 分間攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、1 N 塩酸 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) で精製し、下記の実施例1 化合物 (1.74 g) および実施例1 (1) 化合物 (418 mg) を得た。

実施例1

(3R,S)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペンチルベンゾイル)-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン

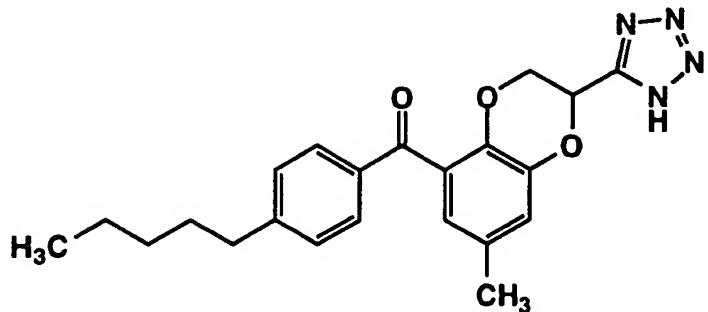
20



TLC: Rf 0.27 (塩化メチレン:メタノール=5:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.95 (2H, d, J=6.0Hz), 7.35 (2H, d, J=6.0Hz), 6.80 (1H, s),
 6.75 (1H, s), 5.65 (1H, dd, J=2.5, 2.5Hz), 4.90 (1H, dd, J=11.0, 2.5Hz), 4.75 (1H,
 5 dd, J=11.0, 2.5Hz), 2.75 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.25 (3H, s), 1.70 (2H, m), 1.45-1.25
 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=7.0Hz)。

実施例1 (1)

(2RS)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペンチルペ
 10 ンゾイル)-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン



TLC: Rf 0.19 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

15 NMR (CD₃OD): δ 7.65 (2H, d, J=8Hz), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.00 (1H, s), 6.75
 (1H, s), 5.65 (1H, m), 4.50-4.30 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.30 (3H, s), 1.65
 (2H, m), 1.45-1.25 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=6.5Hz)。

実施例2～2 (6)

20 参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→実施例1と同様の操作を行ない、
 下記物性値を有する化合物を得た。

ただし、実施例2および2 (1) は、参考例1において、4-メチル-1,
 2-ジメトキシベンゼンの代わりに1, 2-ジメトキシベンゼンを用いた。

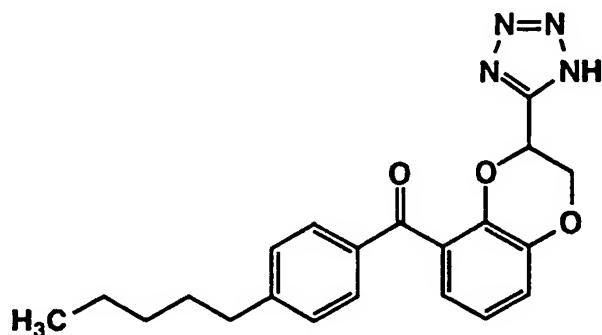
実施例2(2)および2(3)は、参考例1において、4-ペンチルベンズアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いた。

実施例2(4)および2(5)は、参考例1において、4-ペンチルベンズアルデヒドの代わりに4-メチルベンズアルデヒドを用いた。

5 実施例2(6)は、参考例1において、4-ペンチルベンズアルデヒドの代わりに4-ペンチルベンジルアルデヒドを用い、また、4-メチル-1,2-ジメトキシベンゼンの代わりに1,2-ジメトキシベンゼンを用いた。

実施例2

10 (3RS)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペンチルベンゾイル)-1,4-ベンゾジオキサン



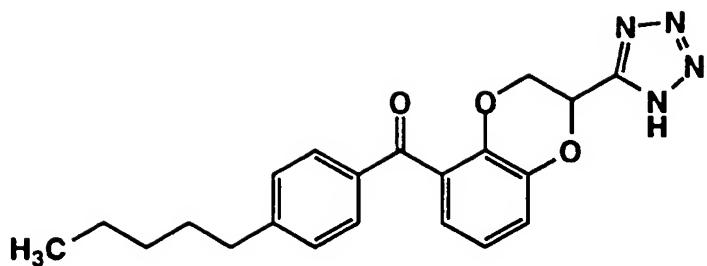
15 TLC:Rf 0.30 (塩化メチレン:メタノール=5:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.87 (2H, d, J=8.0Hz), 7.31 (2H, d, J=8.0Hz), 6.92-7.01 (3H, m), 5.69 (1H, dd, J=3.2, 3.2Hz), 4.68-4.87 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.7Hz), 1.57-1.74 (2H, m), 1.32-1.40 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=6.7Hz)。

*実施例2(1) 化合物の異性体

20

実施例2(1)

(2RS)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペンチルベンゾイル)-1,4-ベンゾジオキサン



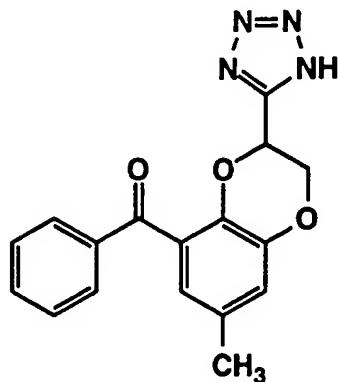
TLC: Rf 0.78 (塩化メチレン:メタノール = 3 : 1);

5 NMR (CDCl_3) : δ 7.67 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.80-7.05 (3H, m), 5.39 (1H, dd, $J=5.4, 5.4\text{Hz}$), 4.30 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 2.60 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 1.46-1.62 (2H, m), 1.16-1.31 (4H, m), 0.81 (3H, t, $J=6.5\text{Hz}$)。

*実施例2 化合物の異性体

10 实施例 2 (2)

(3RS)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-ベンゾイル-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン



15

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:水 = 40:10:1);

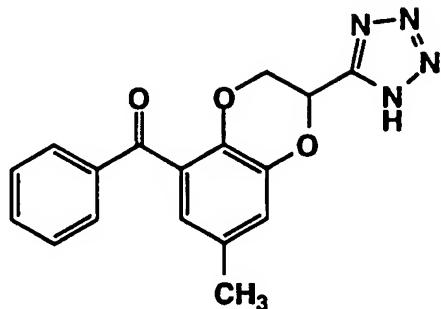
NMR (d₆-DMSO) : δ 7.75-7.70 (2H, m), 7.65-7.55 (1H, m), 7.50-7.35 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=2.0Hz), 6.75 (1H, d, J=2.0Hz), 5.79 (1H, dd, J=3.0, 5.0Hz), 4.61 (1H,

dd, $J=3.0, 12.0\text{Hz}$), 4.51 (1H, dd, $J=5.0, 12.0\text{Hz}$), 2.25 (3H, s)。

*実施例 2 (3) 化合物の異性体

実施例 2 (3)

5 (2RS)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-ベンゾイル-7-メチル-1, 4-ベンゾジオキサン



10 TLC: R_f 0.19 (クロロホルム:メタノール:水 = 40:10:1);

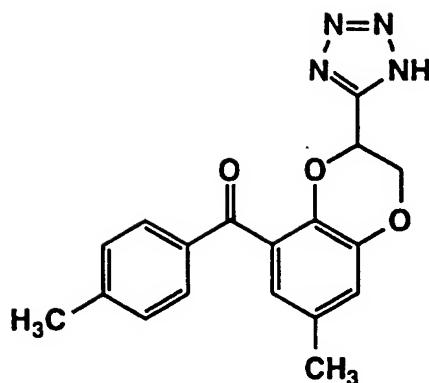
NMR (d_6 -DMSO) : δ 7.75-7.60 (3H, m), 7.55-7.45 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.92 (1H, dd, $J=3.0, 5.5\text{Hz}$), 4.50 (1H, dd, $J=3.0, 12.0\text{Hz}$), 4.37 (1H, dd, $J=5.5, 12.0\text{Hz}$), 2.27 (3H, s)。

*実施例 2 (2) 化合物の異性体

15

実施例 2 (4)

(3RS)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-メチルベンゾイル)-7-メチル-1, 4-ベンゾジオキサン



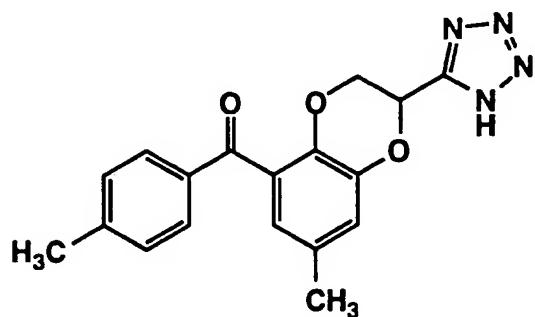
TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:水 = 40:10:1);

NMR (d_6 -DMSO): δ 7.63 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.79 (1H, dd, $J=3.0, 5.0\text{Hz}$), 4.60 (1H, dd, $J=3.0, 12.0\text{Hz}$), 4.51 (1H, dd, $J=5.0, 12.0\text{Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.25 (3H, s)。

*実施例2(5) 化合物の異性体

実施例2(5)

10 (2RS)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-メチルベンゾイル)-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン



15 TLC: Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール:水 = 40:10:1);

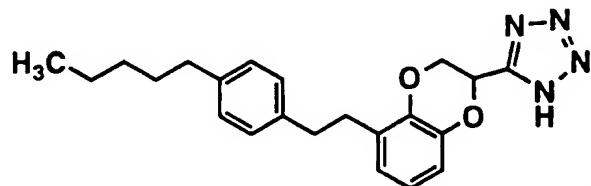
NMR (d_6 -DMSO): δ 7.60 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.91 (1H, dd, $J=3.0, 5.5\text{Hz}$), 4.50 (1H, dd, $J=3.0,$

12.0Hz), 4.38 (1H, dd, J=5.5, 12.0Hz), 2.38 (3H, s), 2.27 (3H, s)。

実施例2 (4) 化合物の異性体

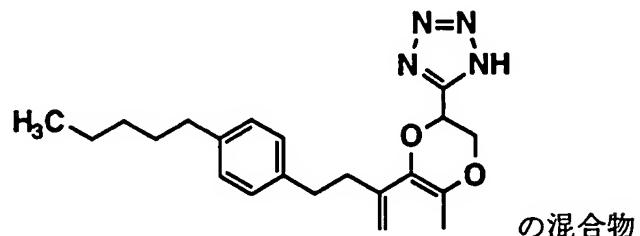
実施例2 (6)

5 (2R S)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(2-(4-ペン
チルフェニル)エチル)-1,4-ベンゾジオキサン



および

10 (3R S)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(2-(4-ペン
チルフェニル)エチル)-1,4-ベンゾジオキサン



の混合物

TLC: Rf 0.60 and 0.51 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 4);

15 NMR (CDCl₃): δ 7.06 (4H, m), 6.78 (3H, m), 5.65 and 5.51 (each 1H, each d),
4.58 and 4.57 (each 1H, each t), 4.29 and 4.21 (each 1H, each d), 2.94 and 2.88 (each
4H, each s), 2.55 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.29 (4H, m), 0.86 (3H, m)。

実施例3 および3 (1)

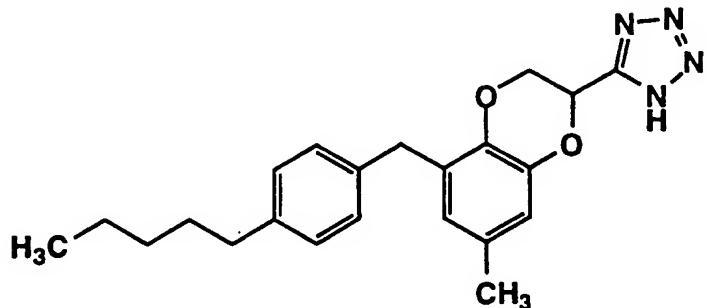
20 参考例1で製造した化合物 (1.00 g) の酢酸 (30 ml) 溶液に、ギ酸アン
モニウム (192 mg) およびパラジウム炭素 (100 mg) を加え、アルゴ

ンガス気流下、100℃で3時間搅拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、セライトでろ過し、ろ液をトルエンと共に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1)で精製し、得られた化合物を参考例3→参考例4→実施例1と同様の操作に付すことにより、下記実施例3化合物および実施例3(1)化合物を得た。

実施例3

(2R,S)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペンチルベンジル)-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン

10

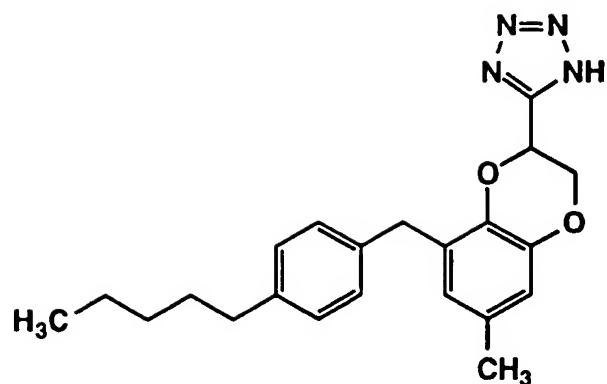


TLC: Rf 0.27 (塩化メチレン：メタノール=10：1)；

NMR (CDCl₃)：δ 7.09 (4H, s), 6.63 (1H, br), 6.60 (1H, br), 5.71 (1H, dd, J=5.8, 2.6Hz), 4.63 (1H, dd, J=11.8, 2.6Hz), 4.33 (1H, dd, J=11.8, 5.8Hz), 3.88 (2H, s), 2.56 (2H, t, J=7.7Hz), 2.21 (3H, s), 1.69-1.49 (2H, m), 1.42-1.22 (4H, m), 0.88 (3H, t, J=6.6Hz)。

実施例3(1)

(3R,S)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペンチルベンジル)-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン

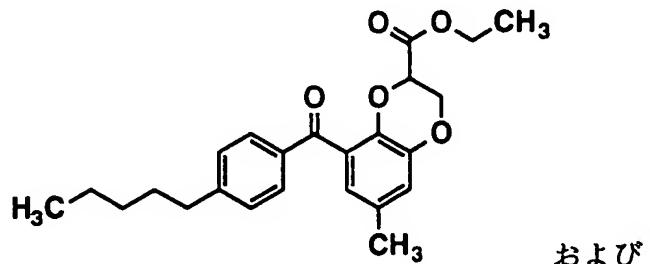


TLC: Rf 0.16 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

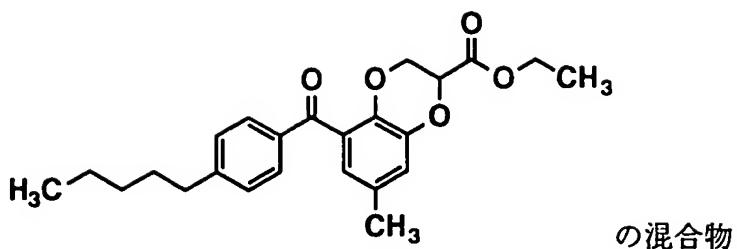
NMR (CDCl_3): δ 7.27-7.14 (4H, m), 6.74 (1H, br), 6.60 (1H, br), 5.56 (1H, m),
 5 4.53-4.42 (2H, m), 4.04 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 2.70-2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.74-1.48 (2H, m), 1.44-1.20 (4H, m), 0.88 (3H, t, $J=6.4\text{Hz}$)。

実施例4

(3R,S)-3-エトキシカルボニル-5-(4-ペンチルベンゾイル)-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン



(2R,S)-2-エトキシカルボニル-5-(4-ペンチルベンゾイル)-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン



参考例 3 で製造した化合物 (0.55 g) のアセトン (10 ml) 溶液に、炭酸カリウム (0.20 g) および 2, 3-ジブロモプロピオン酸エチル (54 μ l) 5 を加え、還流した。反応混合溶液に、1 時間ごとに炭酸カリウム (0.20 g) および 2, 3-ジブロモプロピオン酸エチル (54 μ l) を 4 回加え、3 時間還流した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。混合物として得られた残留物 (842 mg) をそのまま、次の反応に用いた。

10 TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.85 and 7.74 (2H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.27 (2H, m), 6.76-6.97 (2H, m), 4.82 and 4.77 (1H, t, J=3.6Hz), 4.52 and 4.47 (2H, d, J=3.6Hz), 4.07-4.28 (3H, m), 2.66 (2H, t, J=7.7Hz), 2.29 and 2.27 (3H, s), 1.53-1.79 (2H, m), 1.17-1.38 (7H, m), 0.89 (3H, t, J=6.6Hz)。

15

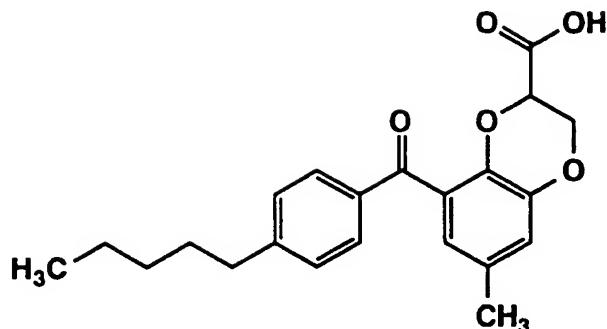
実施例 5 および 5 (1)

実施例 4 で製造した化合物 (混合物) をエタノール (40 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 15 : 1) で精製し、下記実施例 5 化合物 (8.2 mg) および実施例 5 (1) 化合物 (28.2 mg) を得た。

実施例5

(3 R S) - 3 - カルボキシ - 5 - (4 - ペンチルベンゾイル) - 7 - メチル
- 1 , 4 - ベンゾジオキサン

5



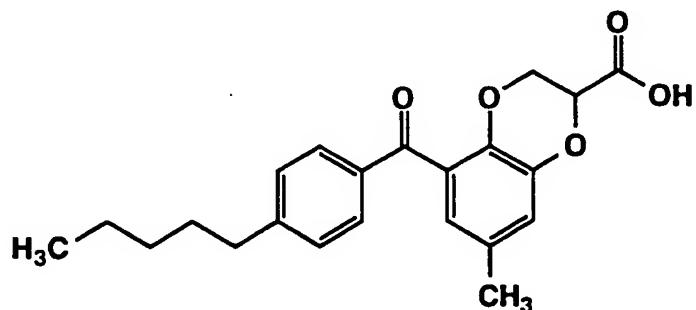
TLC: Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 7.83 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, s),
6.58 (1H, s), 4.25-4.31 (2H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 2.63 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.20 (3H,
10 s), 1.51-1.68 (2H, m), 1.23-1.35 (4H, m), 0.87 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)。

実施例5 (1)

(2 R S) - 2 - カルボキシ - 5 - (4 - ペンチルベンゾイル) - 7 - メチル
- 1 , 4 - ベンゾジオキサン

15

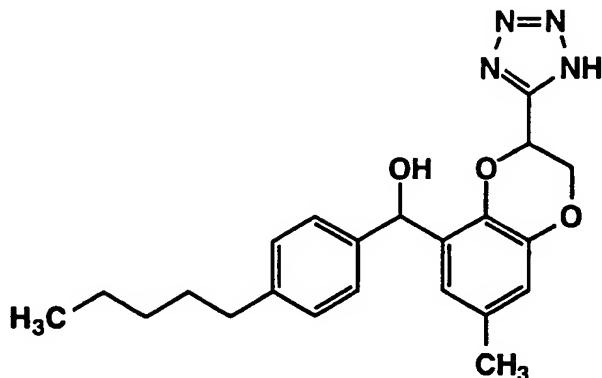


TLC: Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.70 (2H, d, J=6.0Hz), 7.29 (2H, d, J=6.0Hz), 6.97 (1H, s), 6.69 (1H, s), 4.92-4.98 (1H, m), 4.16-4.35 (2H, m), 2.64-2.73 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.57-1.73 (2H, m), 1.28-1.39 (4H, m), 0.87-0.97 (3H, m)。

5 実施例6

(3 R S) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - ((1 R S) - 1 - (4 - ペンチルフェニル) - 1 - ヒドロキシメチル) - 7 - メチル - 1, 4 - ペンソジオキサン



10

実施例1で製造した化合物 (5.4 mg) および 10% パラジウム炭素 (5 mg) をメタノール (5 ml) に加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合溶液をセライトイドろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 100 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.7 mg) を得た。

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.15 (4H, m), 6.94 and 6.61 (1H, d, J=1.5Hz), 6.64 and

6.37 (1H, d, J=1.5Hz), 6.23 and 6.00 (1H, s), 5.68 and 5.48 (1H, t, J=3.5Hz), 4.70-

20 4.40 (2H, m), 2.65 and 2.61 (2H, t, J=7.5Hz), 2.25 and 2.12 (3H, s), 1.75-1.15 (6H, m), 0.90 and 0.88 (3H, t, J=6.5Hz)。

実施例 7～7 (2)

参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 実施例 1 と同様の操作を行ない、下記物性値を有する化合物を得た。

5 ただし、実施例 7 は、参考例 1 において、4-メチル-1, 2-ジメトキシベンゼンの代わりに4-メチル-1-メトキシベンゼンを用いた。

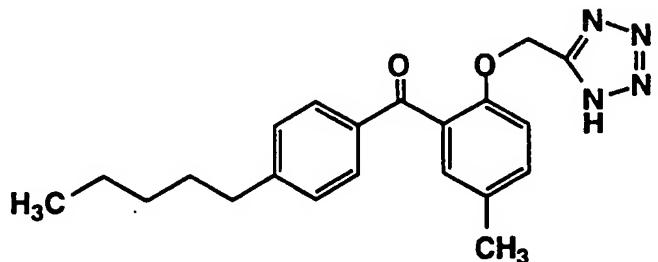
実施例 7 (1) は、参考例 1 において、4-メチル-1, 2-ジメトキシベンゼンの代わりに4-クロロ-1-メトキシベンゼンを用いた。

10 実施例 7 (2) は、参考例 1 において、4-メチル-1, 2-ジメトキシベンゼンの代わりに4-*t*-ブチル-1-メトキシベンゼンを用いた。

実施例 7

4-メチル-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン

15



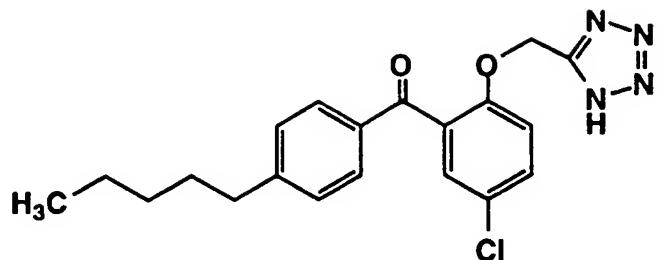
TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール:水 = 40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.82 (2H, d, J=8.0Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 7.29 (1H, dd,

20 J=1.5, 8.5Hz), 7.16 (1H, d, J=1.5Hz), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 5.62 (2H, s), 2.70 (2H, t, J=7.5Hz), 2.30 (3H, s), 1.75-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=7.5Hz)。

実施例 7 (1)

4-クロロ-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン



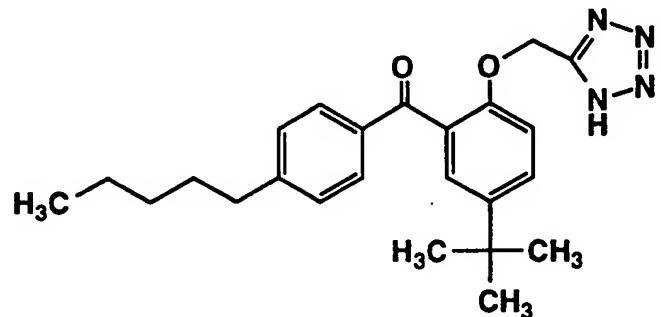
TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:水 = 100:10:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.82 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.64 (2H, s), 2.71 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.67 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

実施例 7 (2)

4-t-ブチル-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン

15



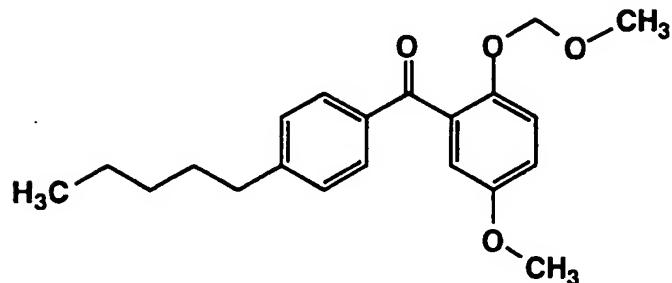
TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:水 = 100:10:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.84 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=2.5, 9.0\text{Hz}$), 7.40-7.30

(3H, m), 7.11 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.63 (2H, s), 2.71 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.66 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 1.27 (9H, s), 0.91 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

参考例 5

5 4-メトキシ-1-メトキシメトキシ-2-(4-ペンチルベンゾイル)ベンゼン



10 参考例 1→参考例 2 と同様の操作を行ない、下記物性値を有する標題化合物を得た。ただし、参考例 1において、4-ペンチルベンズアルデヒドの代わりに5-メトキシ-2-メトキシメトキシベンズアルデヒドを用い、また、4-メチル-1, 2-ジメトキシベンゼンの代わりに1-プロモ-4-ペンチルベンゼンを用いた。

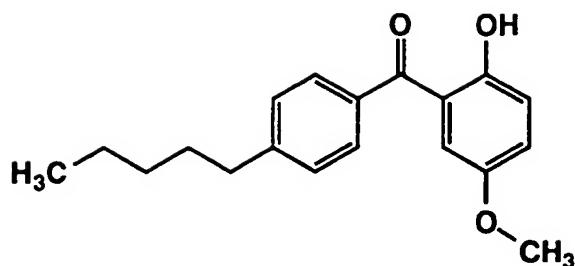
15 TLC: R_f 0.48 (酢酸エチル:ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR (CDCl_3) : δ 7.76 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.97 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.62 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

20

参考例 6

4-メトキシ-2-(4-ペンチルベンゾイル)フェノール

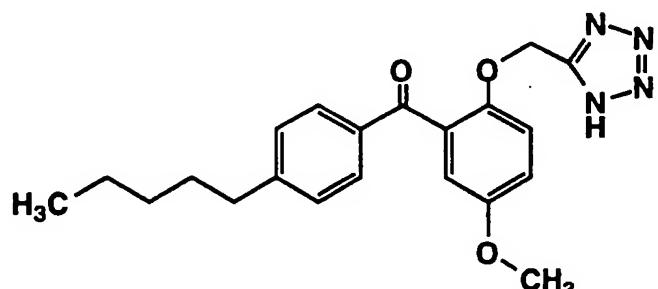


参考例 5 で製造した化合物 (2.03 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、
 0 °C で HCl (4.0 M ジオキサン溶液, 3.0 ml) を加えた。室温で 1 時間攪拌し
 5 た後、溶媒を減圧除去して、下記物性値を有する標題化合物 (1.76 g) を得た。
 TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:10) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 11.58 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz), 7.31 (2H, d, J=8.0Hz),
 7.20-7.10 (2H, m), 7.01 (1H, dd, J=1.0, 8.5Hz), 3.72 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=7.5Hz),
 1.65 (2H, m), 1.45-1.30 (4H, m), 0.91 (3H, t, J=7.5Hz)。

10

実施例 8

4-メトキシ-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン



15

参考例 6 で製造した化合物を用いて参考例 4 → 実施例 1 と同様の操作を行な
 い、下記物性値を有する標題化合物を得た。

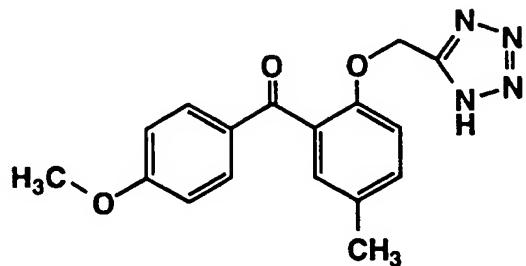
TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール:水 = 40:10:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.85 (2H, d, J=8.0Hz), 7.33 (2H, d, J=8.0Hz), 7.13 (1H, d, J=9.0Hz), 7.02 (1H, dd, J=3.0, 9.0Hz), 6.88 (1H, d, J=3.0Hz), 5.61 (2H, s), 3.76 (3H, s), 2.71 (2H, t, J=7.5Hz), 1.64 (2H, m), 1.45-1.25 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=7.5Hz)。

5

実施例9

2-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン



10

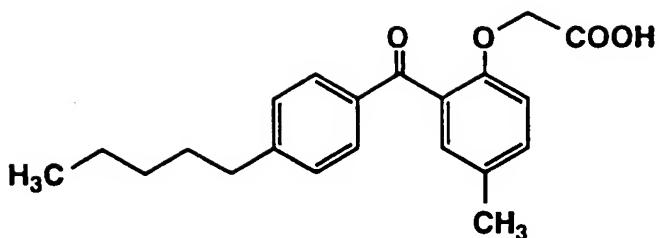
2-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチルフェノール (SPECS and BioSPECS B.V.社製, カタログ No. CIF6153) を用いて参考例4→実施例1と同様の操作を行ない、下記物性値を有する標題化合物を得た。

15 TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:水 = 100:10:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.91 (2H, d, J=9.0Hz), 7.27 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=1.5Hz), 7.09 (1H, d, J=8.5Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz), 5.65 (2H, s), 3.92 (3H, s), 2.31 (3H, s)。

20 実施例10

4-メチル-2-(4-ペンチルベンゾイル)フェノキシ酢酸



参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 4 → 実施例 5 と同様の操作を行ない、下記物性値を有する標題化合物を得た。ただし、参考例 1において、4-メチル-1, 2-ジメトキシベンゼンの代わりに4-メチル-1-メトキシベンゼンを用いた。

TLC: R_f 0.52 (クロロホルム:メタノール:水 = 40:10:1);
 NMR (d₆-DMSO): δ 7.73 (2H, d, J=8.5Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.03 (1H, d, J=2.0Hz), 6.84 (1H, d, J=8.5Hz), 4.27 (2H, s), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz), 2.24 (3H, s), 1.70-1.45 (2H, m), 1.40-1.15 (4H, m), 0.85 (3H, t, J=7.5Hz)。

[製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 100 mg の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

· (3RS)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペンチルベンゾイル)-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン (実施例 1 で製造した。) 10.0 g

20 · 線維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤) 0.2 g
 · ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g
 · 微結晶セルロース 9.7 g

製剤例 2

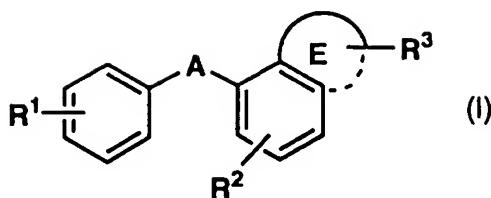
以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつ、アンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中、20 mg の活性成分を含有するアンプル100本を得た。

5 · (3 R S) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - ベンチル
ベンゾイル) - 7 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン (実施例1で製造した。)

| | |
|---------|---------------|
| | 2 g |
| · マンニット | 5 g |
| · 蒸留水 | 1000 ml |

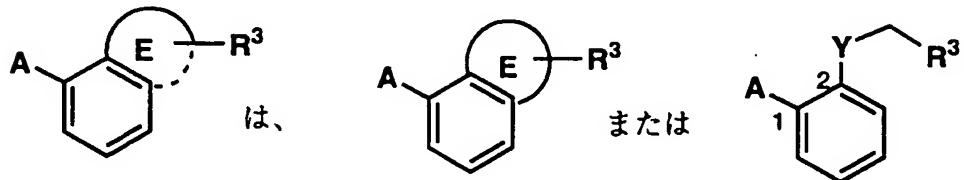
請求の範囲

1. 一般式 (I)



5

(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基を表わし、



10 (各式中、Aは直鎖のC1～3アルキレン基、-CO-基または-CH(OH)-基を表わし、

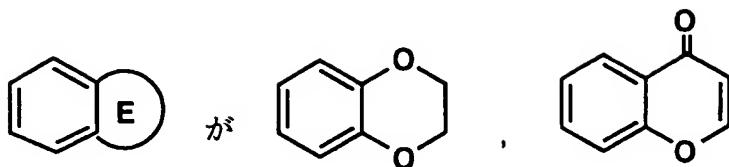
R³は-COOR⁵基（基中、R⁵は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。）、または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、



15 1) 8～11員の飽和または不飽和の二環式炭素環基、または
 2) 硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子から選択されるヘテロ原子を
 1～3個含有する、飽和または不飽和の8～11員の二環式ヘテロ環基（この
 環はさらにオキソ、チオキソ基で置換されていてもよい。）を表わし、
 Yは、-O-、-S-または-NR⁷-基（基中、R⁷は水素原子またはC1～
 20 4アルキル基を表わす。）を表わす。）で示される基を表わす。）
 で示される縮合または非縮合ベンゼン化合物、それらの非毒性塩、それらの酸

付加塩、またはそれらの水和物。

2.



5 である請求の範囲 1 記載の化合物。

3.



である請求の範囲 1 または 2 記載の化合物。

10

4. Aがメチレン基または-CO-基である請求の範囲 1、2 または 3 記載の化合物。

5. 化合物が

15 1) (3RS)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペン
チルベンゾイル)-7-メチル-1, 4-ベンゾジオキサン、
2) (2RS)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペン
チルベンゾイル)-7-メチル-1, 4-ベンゾジオキサン、
3) (3RS)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペン
チルベンゾイル)-1, 4-ベンゾジオキサン、
20 4) (2RS)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(4-ペン
チルベンゾイル)-1, 4-ベンゾジオキサン、
5) (3RS)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-ベンゾイル
-7-メチル-1, 4-ベンゾジオキサン、

6) (2 R S) - 2 - (1 H-テトラゾール-5-イル) - 5 - ベンゾイル
- 7 - メチル-1, 4 - ベンゾジオキサン、

7) (3 R S) - 3 - (1 H-テトラゾール-5-イル) - 5 - (4-メチ
ルベンゾイル) - 7 - メチル-1, 4 - ベンゾジオキサン、

5 8) (2 R S) - 2 - (1 H-テトラゾール-5-イル) - 5 - (4-メチ
ルベンゾイル) - 7 - メチル-1, 4 - ベンゾジオキサン、

9) (2 R S) - 2 - (1 H-テトラゾール-5-イル) - 5 - (2 - (4
- ペンチルフェニル) エチル) - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

10 10) (3 R S) - 3 - (1 H-テトラゾール-5-イル) - 5 - (2 - (4
- ペンチルフェニル) エチル) - 1, 4 - ベンゾジオキサン、

11) (2 R S) - 2 - (1 H-テトラゾール-5-イル) - 5 - (4-ペ
ンチルベンジル) - 7 - メチル-1, 4 - ベンゾジオキサン、

12) (3 R S) - 3 - (1 H-テトラゾール-5-イル) - 5 - (4-ペ
ンチルベンジル) - 7 - メチル-1, 4 - ベンゾジオキサン、

15 13) (3 R S) - 3 - エトキシカルボニル-5 - (4-ペンチルベンゾイ
ル) - 7 - メチル-1, 4 - ベンゾジオキサン、

14) (2 R S) - 2 - エトキシカルボニル-5 - (4-ペンチルベンゾイ
ル) - 7 - メチル-1, 4 - ベンゾジオキサン、

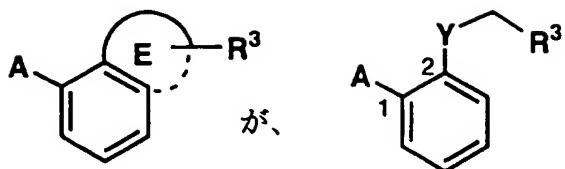
15) (3 R S) - 3 - カルボキシ-5 - (4-ペンチルベンゾイル) - 7
20 - メチル-1, 4 - ベンゾジオキサン、

16) (2 R S) - 2 - カルボキシ-5 - (4-ペンチルベンゾイル) - 7
- メチル-1, 4 - ベンゾジオキサン、または

17) (3 R S) - 3 - (1 H-テトラゾール-5-イル) - 5 - ((1 R
S) - 1 - (4-ペンチルフェニル) - 1 - ヒドロキシメチル) - 7 - メチル
25 - 1, 4 - ベンゾジオキサンまたは

それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物である請求の範
囲1、2または3記載の化合物。

6.



(式中、すべての記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

で示される基である請求の範囲1記載の非縮合ベンゼン化合物。

5

7. 化合物が

- 1) 4-メチル-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン、
- 2) 4-クロロ-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン、
- 3) 4-t-ブチル-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン、
- 4) 4-メトキシ-2-(4-ペンチルベンゾイル)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼン、
- 15) 2-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)メトキシベンゼンまたは
- 6) 4-メチル-2-(4-ペンチルベンゾイル)フェノキシ酢酸またはそれらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物である請求の範囲1または6記載の化合物。

20

8. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖活性化受容体制御剤。

25 9. 一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、

またはそれらの水和物を有効成分として含有する血糖降下剤、脂質低下剤、または糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患の予防または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／
5 またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病またはシンドロームXのリスクファクター軽減剤。

10. 一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲8記載のペル
10 オキシソーム増殖薬活性化γ受容体制御剤。

11. 一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲9記載の血糖降下剤または脂質低下剤。

配列表

Sequence Listing

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Fused or unfused benzen derivatives

<130> ONF-2767PCT

<150> JP 9-255787

<151> 1997-09-19

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

| | |
|------------------------|----|
| tcgacggagt actgtccctcc | 60 |
| gcgacggagt actgtccctcc | 85 |
| gagct | |

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly
1 5

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Influenza virus
<220>
<223> hemagglutinin epitope

<400> 3
Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
1 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D319/20, C07D311/24, C07D405/04, A61K31/35, A61/31/335, A61K31/41, C07D257/04, A61K31/19, C07C59/90

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D319/20, C07D311/24, C07D405/04, A61K31/35, A61/31/335, A61K31/41, C07D257/04, A61K31/19, C07C59/90

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | US, 4205076, A (Shell Oil Company), 27 May, 1980 (27. 05. 80), Claims & EP, 18674, A1 | 1-4 |
| X | JP, 5-140102, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 8 June, 1993 (08. 06. 93), Preparation Examples 5, 8 & EP, 512570, A1 & CA, 2068261, A & AU, 9215282, A | 1, 4 |
| A | JP, 61-118380, A (Shionogi & Co., Ltd.), 5 June, 1986 (05. 06. 86) & EP, 182302, A2 & US, 459567, A | 1-11 |
| A | JP, 61-50977, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 March, 1986 (13. 03. 86) & EP, 173516, A2 & US, 4780469, A | 1-11 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | |
|---|--|
| • Special categories of cited documents: | |
| •A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| •E" earlier document but published on or after the international filing date | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| •L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| •O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family |
| •P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

| | |
|--|--|
| Date of the actual completion of the international search 7 December, 1998 (07. 12. 98) | Date of mailing of the international search report 15 December, 1998 (15. 12. 98) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/04116

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl⁶ C07D319/20, C07D311/24, C07D405/04, A61K31/35, A61/31/335, A61K31/41, C07D257/04, A61K31/19,
 C07C59/90

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl⁶ C07D319/20, C07D311/24, C07D405/04, A61K31/35, A61/31/335, A61K31/41, C07D257/04, A61K31/19,
 C07C59/90

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X | U.S., 4 2 0 5 0 7 6, A (Shell Oil Company), 27, 5月, 1980(27. 05. 80), 請求の範囲 & EP, 1 8 6 7 4, A 1 | 1-4 |
| X | J.P., 5-1 4 0 1 0 2, A (藤沢薬品工業株式会社), 8, 6月, 1993 (08. 06. 93), 製造例 5, 8 & EP, 5 1 2 5 7 0, A 1 & CA, 2 0 6 8 2 6 1, A & AU, 9 2 1 5 2 8 2, A | 1, 4 |
| A | J.P., 6 1-1 1 8 3 8 0, A (塩野義製薬株式会社), 5, 6月, 1986 (05. 06. 86) & EP, 1 8 2 3 0 2, A 2 & U.S., 4 5 9 5 7 6 7, A | 1-11 |

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 12. 98

国際調査報告の発送日

15.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

福井 哲

4C 9160



電話番号 03-3581-1101 内線 6853

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| A | JP, 61-50977, A (小野薬品工業株式会社), 13, 3月, 1986 (13.03.86) & EP, 173516, A2 & US, 4780469, A | 1-11 |